

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel BOYER

Ancien Interne des Hôpitaux de Limoges

Né le 25 juillet 1913 à Limoges (Haute-Vienne)

**Contribution à l'Etude
des**

Angines Ulcéro-Nécrotiques

en particulier

dans l'Agranulocytose

(A propos d'un cas d'Angine Agranulocytaire)

Président : M. CLERC, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1939

756

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel BOYER

Ancien Interne des Hôpitaux de Limoges
Né le 25 juillet 1913 à Limoges (Haute-Vienne)

Contribution à l'Etude

des

Angines Ulcéro-Nécrotiques

en particulier

dans l'Agranulocytose

(A propos d'un cas d'Angine Agranulocytaire)

Président : M. CLERC, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ECOLE DE MÉDECINE

1939

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie	
Physiologie.....	
Physique médicale	
Chimie médicale	
Bactériologie	
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	
Pathologie et thérapeutique générales	
Pathologie médicale.....	
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	
Histologie	
Pharmacologie et matière médicale	
Thérapeutique	
Hygiène et médecine préventive.....	
Médecine légale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	
Pathologie expérimentale et comparée.....	
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale.....	
Clinique ophtalmologique.....	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements.....	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Clinique cardiologie	
Clinique de Neuro-chirurgie	
Clinique d'Assistance Médico-sociale	



MM.	
ROUVIÈRE.	
Léon BINET.	
STROHL.	
POLONOVSKI	
Robert DEBRE.	
BRUMPT.	
BAUDOUIN.	
ABRAMI.	
MONDOR.	
LEROUX.	
CHAMPY.	
TIFFENEAU.	
HARVIER.	
TANON.	
BALTHAZARD.	
LAIGNEL-LAVASTINE.	
FIESSINGER.	
CHIRAY	
LOEPER.	
CARNOT.	
CLERC.	
Marcel LABBÉ.	
LEREBoullet.	
NOBECOURT.	
H. CLAUDE.	
GOUGEROT.	
GUILLAIN.	
LEMIERRE.	
CUNEO.	
GOSSET.	
GREGOIRE.	
LENORMANT.	
TERRIEN.	
CHEVASSU.	
COUVELAIRE.	
JEANNIN.	
LEVY-SOLAL.	
MOCQUOT.	
OMBREDANNE.	
RATHERY.	
LEMAITRE.	
Pierre DUVAL.	
Maurice VILLARET.	
TROISIER.	
MATHIEU.	
LAUBRY.	
Clovis VINCENT.	
N...	
HAZARD.	
HOVELACQUE.	
MULON.	
OLIVIER.	
SANNIE.	
VERNE.	

Professeurs sans chaire

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin), Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 DE GENNES.... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HUGUENIN.... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX.... Pathologie chirurgicale
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHT..... Physiologie.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY BERT Physiologie.
 GUENOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale

MM.

LARDENNOIS.. Pathologie chirurgie.
 LE LORIER.... Obstétrique.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VAUDESCAL... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE.. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	SEZARY	Clinique médicale.
AUBERTIN.....	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE	Clinique médicale.	BROCQ	Clinique chirurgicale.
CHABROL	Clinique médicale.	CADENAT	Clinique chirurgicale.
PONZELOT	Clinique médicale.	GATELLIER	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	MOURE	Clinique chirurgicale.
LIAN	Clinique médicale.	QUENU.....	Clinique chirurgicale.
PASTEUR-VALLÉRY-RADOT	Clinique médicale.	VELTER	Clinique chirurgicale.

MM.	
ECALLE.....	Clinique obstétricale.
METZGER.....	Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Education Physique.
LEDoux-LEBARD.....	Radiologie clinique
RUPPE.....	Stomatologie.
WEILL-HALLE ...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

Faible témoignage de ma reconnaissance pour le grand amour qu'ils m'ont toujours témoigné, et les gros sacrifices qu'ils ont fait pour moi.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur H. CLERC
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire le très
grand honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

A NOTRE JURY DE THÈSE

A Monsieur le Docteur H. GRENET
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui m'a accueilli et instruit dans son
service de l'Hôpital Bretonneau, et à
l'extrême obligeance et aux conseils duquel
nous devons l'inspiration et la réalisation
de cette thèse.*

A MES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX
DE LIMOGES

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE LIMOGES

Externat :

M. le Professeur VOUZELLE	1933-34
M. le Docteur MARCLAUD	1934-35

Internat :

M. le Docteur BAZERT	1936-36
M. le Docteur DUTHEIL	1936-37
M. le Docteur BASSET	1936-37
M. le Professeur RAYMOND	1937
M. le Docteur DURAND	1937-38

INTRODUCTION

Les lésions ulcéro-nécrotiques de la cavité bucco-pharyngée sont quoique peu fréquentes, une des variétés les plus intéressantes parmi toutes les manifestations de cette région.

Outre leur intérêt descriptif en rapport avec leur aspect ou leur localisation, elles présentent un intérêt diagnostique des plus grands car elles signent généralement un état clinique sérieux.

En effet elles peuvent se rencontrer à la fois au cours des maladies à point de départ local, angines ulcéro-membraneuses de Vincent ; angine diphtérique, angine gangréneuse, noma d'évolution et de pronostic très différents.

Elles peuvent encore s'observer au cours des maladies infectieuses : scarlatine, typhoïde, grippe, par exemple ; elles se manifestent enfin dans les maladies du sang comme l'agranulocytose, les leucémies aiguës, l'angine à monocytes, nécessitant une numération globulaire et une ponction sternale qui complèteront l'examen.

Nous entrevoyons donc déjà la non spécificité de cette ulcéro-nécrose bucco-pharyngée. Nous verrons dans le cours de cette étude que, l'angine ulcéro-nécrotique, n'a pas toujours d'emblée son caractère définitif ; elle sera d'abord pseudo membraneuse, ulcéro-membraneuse, voire même simplement érythémateuse ; d'autre part

elle pourra présenter, dans son évolution des formes gangréneuses à tel point que nous insisterons déjà sur deux caractères, la non spécificité et le polymorphisme sous lequel elle peut se présenter.

Parmi toutes les manifestations de l'ulcéro-nécrose bucco-pharyngée, il est un groupe qui à l'heure actuelle surtout retient l'attention du monde médical, à la fois par la difficulté que présente parfois son diagnostic, et, l'extrême gravité de son évolution, c'est celui des maladies du sang, et dans celui-ci, l'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires.

Nous avons donné une très large place dans cette étude à l'agranulocytose et aux syndromes agranulocytaires, ceci pour deux raisons : d'abord parce que l'idée de ce travail nous a été proposée à la suite d'un cas d'agranulocytose observé dans le service, par notre maître M. le Docteur Grenet à qui nous sommes heureux de rendre hommage pour l'extrême et délicate bonté avec laquelle il nous a accueilli et instruit dans son service pendant notre stage, pour la haute valeur de son enseignement, enfin pour tous les conseils qu'il a bien voulu nous donner dans l'élaboration de notre thèse.

D'autre part, l'étude d'un cas d'agranulocytose nous conduit à la discussion d'autres maladies du sang où l'angine ulcéro-nécrotique est observée.

Telles sont les deux raisons pour lesquelles nous avons cru devoir centrer notre thèse sur l'agranucytose prise bien entendu au sens le plus large tel que le conçoivent parmi nombre d'auteurs MM. Aubertin et Lévy.

Est-ce à dire qu'il faut systématiquement faire un examen hématologique en présence d'une angine ulcéro-nécrotique ? Il semble qu'on puisse répondre par l'affir-

mative car un fait universellement reconnu est la quasi constance de participation de l'amygdale à un processus pathologique du sang et principalement de la série blanche.

Nous savons que l'amygdale présente, outre une fonction hématopoïétique, une fonction de participation à la défense de l'organisme, à la fois par la formation des lympho. et des moyens mono. et la destruction des lymphocytes qui met en liberté des substances mal définies, mais dont l'organisme semble tirer avantage faisant ainsi concourir l'amygdale à l'immunité générale (Worms et Le Mée) ; elle augmenterait aussi le nombre des poly participant à la défense de l'organisme et de la muqueuse proche en augmentant le nombre des microphages (Cambrelin)

Une maladie des éléments blancs du sang aura donc presque toujours un retentissement amygdalien. Il vaut donc mieux examiner le sang d'une forme ulcéro-nécrotique d'angine de Vincent, même étant sûr, si l'on peut l'être, du diagnostic clinique, que méconnaître une agranulocytose dont l'évolution aura toutes chances d'être mortelle en l'absence d'un traitement énergique et cela parce que l'on n'aura pas pratiqué la numération.

On examinera donc toujours le pourcentage des éléments de la série blanche.

Nous n'insisterons pas sur les angines ulcéreuses qui peuvent se trouver dans la grippe, où la polynucléose est habituelle (75 %) mais où l'hyponucléose (55 %), peut apparaître dans les cas graves. Dans la rougeole, où il y a leucopénie avec monocytose maximum lors de l'éruption. Dans la typhoïde où on observe suivant Charlier et Morel de la leucocytose quand l'hémoculture est

positive, de la leucopénie avec mononucléose quand le séro-diagnostic est positif.

Nous examinerons plus à fond l'angine ulcéro-nécrotique qui peut se produire dans la scarlatine, la diphtérie, l'angine à monocytes, l'agranulocytose, la leucémie.

Mais nous n'oublierons pas que le chiffre des éléments blancs du sang peut varier physiologiquement,

L'âge influe en effet sur la leucocytose ; ainsi le chiffre de 15 à 20.000 globules blancs à la naissance diminue rapidement il est encore de 8 à 10.000 par mmc. à l'âge de 5 ans (Clerc in *Traité de médecine*).

La vie génitale de la femme a également de grosses influences sur la quantité et le pourcentage des différents éléments blancs ; ainsi dans la grossesse, dès le 4^e mois on compterait 13.000 globules blancs en moyenne avec prédominance des polynucléaires, la proportion augmentant ensuite jusqu'à 25.000, 30.000, lors de l'accouchement, pour s'abaisser dans la suite sans que la lactation semble intervenir par elle-même.

Il en est de même de l'action des influences toxiques qui expérimentalement déterminent de la leucopénie. Il en est ainsi des microbes ou de leurs toxines à doses forte, des venins, du sérum d'anguille, des sérums spécifiques artificiellement *in vitro* et dits leucocytolytiques, des injections de peptone, de l'emploi du benzol, des rayons X, du radium etc...

Outre ces influences d'âge, de sexe ou toxiques, les simples influences nerveuses pourront déterminer des variations de quantité des globules blancs. La vagotonie par exemple ; on sait en effet que le réflexe oculo-cardiaque quand il est fortement positif peut provoquer de la leucopénie périphérique qui peut atteindre 2.000 leu-

cocytes par mmc. Il en est ainsi des réflexes douloureux cutanés qui feraient très fortement diminuer les poly. tandis que le chiffre des lympho. augmenterait (Gundermann) ce phénomène étant transitoire et pouvant amener une hyperleucocytose post-réactionnelle.

On a cherché à expliquer le mécanisme de cette leucopénie expérimentale (Mauriac, Sabrazes, Camus à Pagniez) en invoquant la destruction, la production diminuée des leucocytes, ou le choc.

En conclusion de ce chapitre, nous voyons donc que les angines ulcéro nécrotiques nous obligeront à faire, à peu près, toujours un examen de sang révélateur, compte tenu des influences modificatrices que nous apprend la médecine expérimentale.

Nous avons pensé qu'il serait utile de reproduire à la fin de cette introduction le tableau hématologique de M. le Professeur Clerc (in *Nouveau traité de médecine*).

HÉMOHISTIOBLASTE (cell. conjonct. fixe et spécialisée)

LEUCOBLASTE (hématogonie, hémocytoblaste, etc...).

proérythroblaste	myéloblaste	non granuleux		lymphoblaste	monoblaste
érythro. basophile	promyélocyte	promyélo.	promyé ocyte	prolymphocyte	monocyte
	neutro	éosino	baso.		
				lymphocyte	
érythro. polychromatophile	myélocyte	myélocyte	myélo.		
érythro. acidophile	neutro	éosino	baso.		
	métamyélocyte	métamyélocyte	métamyélo.		
hématies adultes	neutro	éosino	baso.		
	polynucléaire	polynucléaire	poly. baso		
	neutro	éosino			

Observation : Docteur H. Grenet P. Isaac Georges, et Combes-Hamelle.

T... Gisèle, 7 ans entre à l'hôpital Bretonneau (le 18 novembre 1938) pour une angine accompagnée de fièvre élevée; la maladie a débuté brusquement, deux jours auparavant : le 16 novembre, par de la dysphagie, avec fièvre et abattement.

Néanmoins, les parents avaient remarqué un état de fatigue et de pâleur de l'enfant, les jours précédents.

A son entrée au pavillon Bouchut (diphtérie) l'enfant est plongée dans un état d'adynamie profonde avec délire; la fièvre est à 40°2.

Il n'y a pas d'éruptions, pas de signes méningés, pas de vomissements.

Les amygdales sont recouvertes de fausses membranes épaisses de couleurs blanc grisâtre; la muqueuse voisine est rouge, mais ne présente ni aspect hémorragique, ni œdème considérable.

Il n'y a pas de paralysie du voile.

L'haleine est fétide, la langue est très sale, la dentition mauvaise.

Les ganglions cervicaux sont, peu volumineux, peu douloureux, sans périadénite.

Les urines sont limpides, mais foncées et albumineuses.

Le reste de l'examen est négatif; poumon et cœur normaux. Foie et rate non augmentés de volume, reflexes tendineux normaux. L'enfant reçoit le jour de son entrée 30.000 unités de sérum antidiphtérique et 2/10 de cc. d'anatoxine.

Le lendemain 19 novembre on retrouve l'enfant dans le même état avec les mêmes symptômes température 41°3.

On injecte à nouveau 30.000 unités de sérum, mais le résultat de l'ensemencement de gorge pratiqué la veille donne une culture pure de staphylocoque doré : il n'y a pas de bacille diphtérique. — Les jours suivants, l'état de l'enfant reste sensiblement stationnaire tant au point de vue général qu'au point de vue local. — Ayant observé une fois du reflux des aliments, on prescrit 5 mgr. de

strychrine, mais le voile n'est pas flasque, son réflexe est conservé ; un deuxième ensemencement reste négatif.

Le 23 novembre, les fausses membranes recouvrent toujours les amygdales qui sont ulcérées ; la luette est amputée, l'haléine reste fétide, la langue est saburrale et fuligineuse ; il n'y a toujours pas d'adénopathie cervicale notable.

La cuisse droite est le siège d'une escharre sans suppuration provoquée par une injection de sérum salé à 10 %.— Le foie et la rate sont normaux, l'urée sanguine est à 0,77, une numération globulaire pratiquée a ce moment donne :

G.R. 3.920.000. Val. globulaire 0,8.

G.B. 2.200.

Formule leucocytaire :

Poly neutrophiles	28 %
Eosinophiles	0
Mastzellen	0
Lymphocytes	0
Moyens mononucléaires	2,5
Monocytes	41
Monoblastes	6

On peut donc conclure qu'il s'agit d'une agranulocytose pure sans adénopathie ni splénomégalie, ni anémie, ni syndrome hémorragique.

Quant à son angine, elle reste indéterminée ; en effet on ne retrouve dans les antécédents de l'enfant rien de particulier.

Elle n'a pris aucun médicament depuis longtemps et il nous paraît impossible d'incriminer une extraction dentaire pratiquée trois jours avant le début de la maladie sous protection gingivale de chloréthylbenzene.

Maladies antérieures : oreillons, varicelle, rougeole. L'enfant a reçu deux injections d'antitoxine diphtérique en mars 1936 père et mère et trois autres enfants bien portants. — Le même jour (23 novembre) la malade reçoit en intra-muscl. deux ampoules de nucléotides pentosiques (Nucleid) cette dose sera poursuivie quotidiennement du 23 au 26 novembre. Sous l'influence du

traitement, on assiste à une amélioration clinique et hématologique très rapide :

	leucocytes	2.200
le 24 novembre	poly neutro	48 %
le 25 novembre	leucocytes	5.400
	poly neutro	51 %
le 26 novembre	leucocytes	19.200
	poly neutro	74 %

Dans le même temps, l'état local se transforme par arrêt du processus ulcéro-nécrosant et l'élimination rapide des fausses membranes, facilitées par de grands lavages de gorge. Dans les jours qui suivent on observe la cicatrisation très rapide et complète des lésions pharyngées.

L'état général s'améliore parallèlement, l'enfant reprend des forces, recommence à s'alimenter; la fièvre se maintient entre 38 et 39°. Mais à la cuisse gauche consécutive à une injection de sérum salé à 10 %, existe un abcès en évolution qui sera incisé le 1^{er} décembre (pus franc).

A partir du 27 novembre, l'enfant ne reçoit plus qu'une seule ampoule de nucléotides par jour, et semble s'acheminer vers une prompte convalescence.

Le 2 décembre, la malade se plaint de douleurs thoraciques gauche à type de point de côté. Elle tousse un peu et présente une légère dyspnée avec température à 40°; elle est retombée dans un état d'adynamie voisin de celui observé lors de son arrivée dans le service.

On est frappé en entrant dans son box par une odeur fétide de type gangréneux; à l'examen, la gorge est propre.

A la base pulmonaire gauche, on trouve une matité franche mais avec conservation de l'élasticité; une diminution du murmure vésiculaire, et, vers la milite supérieure de la zone mate, un souffle et des râles sous crépitaux fins.

La radiologie faite le jour même montre sur les 2/3 inférieurs du champ pulmonaire gauche, une ombre homo-

gène diffuse, à limite supérieure floue, en tous points, comparable à celle d'un épanchement pleural.

Nous pensons être en présence d'une complication pleuro-pulmonaire de nature gangréneuse, résultant vraisemblablement d'une embolie bronchique ; deux ponctions exploratrices de la plèvre pratiquées dans la journée sont négatives.

Le traitement comprend chaque jour : une injection de 5 cc. de sulfarsénol et une autre de 5 cc. d'eucalyptine et aussi l'ampoule quotidienne de nucléotides qui n'avait pas été interrompue. D'ailleurs la formule blanche ne subit aucun fléchissement. Le 2 décembre (jour où débute la complication pulmonaire) elle donne 7.200 G.B. dont 54% de polynucléaires neutrophiles.

Du 2 au 5 décembre, la fièvre oscille entre 38 et 40°. Les signes physiques persistent sans changement, mais la fétidité disparaît et l'état général s'améliore nettement.

Les jours suivants : évolution rapide vers la guérison ; les signes physiques thoraciques disparaissent entièrement et la radiographie faite le 22 décembre montre une image thoracique normale. Le 14 décembre, on avait trouvé 7.000 leuco dont 58% de poly. neutro et on avait arrêté les injections. Par la suite, on a contrôlé le maintien de la guérison hématique par des numérations globulaires répétées.

Il s'agit donc d'une agranulocytose primitive, cryptogénétique. Il est à noter que, outre l'angine ulcéro-nécrotique, il s'est produit dans la première phase de la maladie, une escharre sans suppuration à la suite d'une injection sous-cutanée.

Plus tard, alors que le taux des poly. était redevenu normal, c'est un abcès à pus franc qui survenait dans les mêmes conditions. La rapidité d'action du traitement paraît devoir être mise en relief.

La guérison clinique complète a été retardée par un

épisode pulmonaire qui après avoir fait redouter une grave complication gangréneuse disparut en peu de jours sans laisser de traces.

Ainsi dans ce cas le pronostic d'agranulocytose considéré comme quasi fatal suivant l'opinion classique au sujet des agranulocytoses primitives de l'enfance fut changé presque instantanément par l'action des nucléotides pentosiques.

Ces produits (Nucléid) avaient été préparés sur la demande de M. le Docteur Monceaux par les Laboratoires Robert et Carrière à qui nous adressons nos vifs remerciements pour la grande valeur des produits fournis et l'extrême obligeance de leur concours.

HISTORIQUE

L'agranulocytose ou maladie de Werner Schultz, a été individualisée par cet auteur, qui présente, en 1922, à la Société de médecine de Berlin, 5 observations d'une maladie à dénouement fatal, observée exclusivement chez des femmes (de 38 à 61 ans) sans antécédents héréditaires ni personnels, et, caractérisée par un syndrome infectieux éclatant brusquement chez des sujets en pleine santé, syndrome très intense avec température à 39° ou 40° ; pouls 130, 140 ; état adynamique, la malade répondant à peine aux questions, et restant cependant parfaitement lucide. L'ictère est signalée dans trois cas ; A l'ouverture de la bouche, outre l'haleine fétide, on est frappé par l'aspect de la gorge recouverte d'enduits crémeux dus à la formation d'escharre pharyngée laquelle provient de l'évolution d'une tache lenticulaire apparue sur une amygdale, et, qui se creuse et s'agrandit à tel point, qu'elle envahit toute l'arrière gorge ; il n'y a pas de pus au niveau de cette ulcéro-nécrose.

Souvent une stomatite ou une glossite banale, coexistent avec l'angine, mais celles-ci sont toujours secondaires, les ganglions tributaires ne sont pas tuméfiés ; la culture de l'exsudat pharyngien montre un polymicrobisme banal, sans bacille de Loeffler ; les hémocultures répétées sont toujours négatives.

L'examen somatique ne montre par ailleurs rien

d'anormal ; le foie peut être un peu gros ; la rate percutable, et légèrement douloureuse, c'est tout.

A l'examen du sang, on constate que les G.B. sont seuls atteints, leucopénie extrême 1.800, 1.000, 700 éléments au mmc ; les polynucléaires neutrophiles sont très diminuées : 10 %, 8 % et moins, diminuant encore au fur et à mesure de l'évolution (caractéristique du syndrome).

L'évolution est rapidement fatale, de 5 jours à deux semaines, parfois terminée par une broncho-pneumonie. Toutes les hémocultures, sero-diagnostic ont été négatives ; il n'y avait aucune étiologie, aucun signe cardiaque observé.

A la vérification anatomique, Schultz avait constaté : foie mou grasseux, rate normale, nécrose amygdalienne, avec tissus plus ou moins adhérents au centre de l'ulcère.

Microscopiquement :

1° *Ulcéro-nécrose pharyngée* : autour : zone sans caractères cellulaires marqués ; plus loin : zone d'infiltration avec cellules rondes ; nulle part, on ne trouve de granulocytes.

2° *Rate* : structure normale, mais aucun poly neutrophile.

3° *Moelle osseuse* : sidérée, sans réaction cellulaire, sans éléments récents ; dégénérescence graisseuse.

Schultz conclut à l'existence d'un syndrome nouveau non classé dans la littérature, qu'il appelle agranulocytose, et dont les caractères sont les suivants : absence de toute étiologie, maladie à début brutal, à évolution rapidement fatale, frappant surtout les femmes, et dont les signes cardinaux sont : l'asthénie profonde, les signes toxi-infectieux intenses, l'angine ulcéro-nécrotique, l'ictère, la leucopénie et la disparition des leucocytes du sang sans anémie.

Cependant, déjà, en 1907, Turck, puis Strusberg en 1912, avaient rapportés des observations de septicémie à staphylo. surtout, avec endocardite mitrale, leucopénie à 400, et disparition presque complète des granulocytes du sang.

Après Schultz, Friedemann en 1923 rapporte quatre observations et propose le nom d'angine agranulocyti-que, Lauter en 1924 publie un cas de guérison ; Bantz en 1925 montre que l'agranulocytose peut s'observer chez l'enfant (Obs. d'un enfant de 4 ans 1/2).

Les travaux se multiplient, faisant éclater le cadre trop rigide qu'avait assigné Schultz à l'agranulocytose.

Dès 1926 en France M. Aubertin puis en 1928 MM. Aubertin et Lévy élargissent la notion de l'agranulocytose, en rappelant qu'à côté de l'agranulocytose de Schultz existent des syndromes agranulocytaires plus complexes, et en montrant que l'agranulocytose n'est point seulement l'attribut exclusif d'une infection spéciale de la cavité bucco-pharyngée.

Sabrazes considère que ces syndromes rentrent dans un cadre nosologique beaucoup plus large de :

myéloses hypoblastiques et aplastiques « lesquelles peuvent être :

- | | |
|--------------|---|
| 1° Partielle | { érythropéniques,
leucopéniques,
plaquettopéniques, |
| 2° Mixtes | { érythroleucopéniques,
érythroplaquettopéniques,
leucoplaquettopéniques, |
| 3° Globales | érythroplaquettoleucopéniques ». |

Et Farmakidis en donne une classification, sur laquelle nous reviendrons à l'étude de ces syndromes agranulocytaires.

LES LÉSIONS BUCCO-PHARYNGÉES

Les signes bucco-pharyngés sont nettement au premier plan imprimant à la maladie une allure tout à fait spéciale.

Ils peuvent être absolument primitifs, se manifestant de pair avec les signes généraux dès les premières heures ; la dysphagie est alors d'emblée intense avec salivation, voix nasonnée, léger trimus, haleine fétide, voire putride ; érythème du voile et des piliers, avec tuméfaction de la région (Langeron) la muqueuse buccale est fréquemment rouge vif. Rapidement, se forme sur une amygdale, car l'angine est d'abord unilatérale, un exsudat pultacé, visqueux ou pseudo-membraneux, plus ou moins dense, rarement, adhérent, blanc grisâtre, peu dissociable, envahissant, rappelant la fausse membrane de la diphtérie maligne et faisant souvent porter ce diagnostic. En même temps que cette angine, s'observent des signes généraux très intenses, une asthénie brutale, sidérante qui anéantit le malade en quelques heures : véritable typhos laissant cependant toute la lucidité ; des frissons, une hyperthermie à 40° ; un pouls rapide, petit, font par leur ensemble penser à une maladie infectieuse ou une atteinte grave de l'organisme et font discuter par exemple la typhoïde.

Cependant, les signes bucco-pharyngés sont loin d'être toujours des signes de début. Très souvent, les malades

présentent depuis quelques jours un fond, d'asthénie plus ou moins intense, une fièvre qui ne cède pas irrégulière peristante (sauf le cas de : Empey in *Thèse Luneau*) sorte d'incubation de la maladie qui explosera brusquement (Friedemann, Charlier, Martin et Naussac Cordier).

Dans d'autres cas également fréquents les signes généraux très bruyants ouvrent la scène ; l'angine est nettement secondaire pouvant ne s'observer que plusieurs jours après le début (Benhamou) pouvant même ne jamais se manifester, l'erreur fréquente de diagnostic est alors le phlegmon amygdalien ; on incise et sur la plaie, d'ou ne s'écoule pas de pus, va se greffer une ulcéro-nécrose.

Beaucoup plus rarement l'asthénie primitive très marquée progressive de durée extrêmement variable, la chute de la tension sont les seuls signes notables et font penser à la maladie d'Addison (Langeron-Proust, 14 jours Hucher 4 mois, David 5 mois) et c'est à partir de ce facteur que s'installe le tableau d'agra.

A côté de ces manifestations bucco-pharyngées primitives l'anamnèse peut montrer assez souvent une tendance à l'amygdalite catarrhale avec angines fréquentes et à répétition (Erwin) (Chalier, Martin, Naussac, Leutchtem) une malade de Benhamou avait même subie une amygdalectomie et l'angine bulleuse du début devint ulcéro-nécrotique sous les bulles.

Quel que soit le mode de début, la période d'état est rapidement atteinte, ce stade de congestion avec exsudat banal se transforme et nous allons voir apparaître l'ulcéro-nécrose typique de la maladie.

Au-dessous de la fausse membrane la muqueuse se

creuse d'ulcérations plus ou moins profondes, arrondies, en cratère anfractueux de quelques millimètres à un centimètre, à fond sanieux rarement saignante, rappelant l'angine de Vincent.

Puis le processus ulcérant devient envahissant à la fois en surface et en profondeur creusant de plus en plus l'amygdale mordant sur le voile, sur les piliers qu'il peut perforer (Schultz), déterminant des pertes de substance marquées (0,50 à 2 Frs) d'allure chancriforme, profondes, taillées à pic, à fond grisâtre sphacélique, recouvertes de tissu putrilagineux d'odeur infecte. L'ulcération d'une muqueuse qui peut être œdématisée voire pseudo-phlegmoneuse, mais sans qu'il y ait jamais suppuration véritable.

Finalement les amygdales ne forment plus qu'une plaie, un magna ulcéro-nécrotique d'où s'échappent des débris sphacelés d'odeur infecte rappelant le noma.

Tous les tissus se nécrosant (Schultz) les vaisseaux ne résistent pas, mais la tendance hémorragique est moindre que dans la leucémie aiguë. Seule, l'évolution courte de la maladie empêche de grands désordres de se produire.

Il est un signe négatif de premier ordre, contrastant curieusement avec cette nécrose étendue et ces signes généraux intenses, c'est l'absence d'un processus quelconque de défense de l'organisme tout se passe comme s'il ne pouvait élaborer aucune barrière défensive : pas d'adénopathie tribulaire de l'angine, aucune suppuration (Schultz) il a été signalé un ou deux cas infirmant cette règle (Schultz : un cas d'abcès péri-amygdalien chez une femme de 33 ans) (Hueber, Roberts et Kracke ont observé une adénopathie sous-maxillaire et cervicale) ce sont là, deux faits isolés.

Le siège de cette ulcéro-nécrose est le plus souvent sur l'amygdale (84 %) (Schultz) (Hueber, Reyhe) le second siège de prédilection est la partie inférieure de l'isthme, la base de la langue et l'orifice du larynx (Schultz et Jacobowitz) (46 %). Les piliers (39 %), la luette (21 %), le palais (16 %), le larynx (26 %), les lèvres (5 %), les ulcérations pouvant se voir à plusieurs endroits à la fois d'où les grandes difficultés de diagnostic que peut entraîner la maladie.

Ainsi : dans trois cas cités par Smith où l'angine agranulocytaire se compliquait d'une participation laryngée, deux cas avaient été diagnostiqués diphtérie et dans les deux cas, outre les ulcérations, il y avait de l'œdème qui nécessita la trachéotomie. L'examen du sang prouva l'agranulocytose.

La stomatite est également fréquente pouvant parfois exister seule : les gencives rouges tuméfiées saignent assez facilement les dents deviennent mobiles douloureuses, le voile est violacé phlegmoneux, puis la stomatite devient pseudo-membraneuse, diffuse puis ulcéro-nécrotique, les gencives brunâtres, indolores ; les dents très découvertes mobiles à l'excès (surtout au maxillaire inférieur, l'œdème extrêmement marqué envahit tout le plancher de la bouche.

De même que pour le pharynx les ulcérations agranulocytaires peuvent se greffer sur des plaies préexistantes ainsi Carnot, Delafontaine et Veran rapportent l'observation d'un sujet atteint de gomme ulcérée de la joue, qui fit une agranulocytose arséno-benzolique et où la première nécrose s'est faite dans l'ulcération même de la gomme.

Les ulcérations ulcéro-nécrotiques peuvent du reste se

retrouver en dehors de la cavité bucco-pharyngée ; cas exceptionnels, mais importants à connaître. Vulve : 12 cas ; anus : 5 cas ; col utérin : 2 cas ; téguments de la cuisse, de la machoire supérieure (Friedemann) où une nécrose secondaire développée sous des bulles.

Nous avons signalé également, à propos de l'observation de M. le Docteur Grenet une escharre sans suppuration qui se produisit dans le cours de la maladie, à la suite d'une injection et au point de cette injection.

Le processus peut présenter une extension sur le tractus digestif (vérification anatomique de Schultz et Mme Petri) sur la trachée (vérification anatomique de Friedemann).

Les signes généraux observés au début ont évolués parallèlement aux signes ulcéro-nécrotiques.

L'asthénie garde son caractère d'anéantissement de tufos, la température évolue aux environs de 40° soit en plateau, à grandes oscillations, remmittente ou pseudo-ondulante. Le poulx petit, bat à 120, la tension artérielle est effondrée.

Le teint est plombé, le faciès souvent jaune indiquant l'atteinte du foie, cependant il est fréquent de ne noter qu'un simple subictère et même de constater son absence en dépit des affirmations de Schultz (Aubertin et Lévy ne le retrouvent que dans 57 % des cas).

Les organes hémopoïétiques sont sans modifications cliniques notables ; quand ils sont hypertrophiés c'est de façon modérée et passagère. On signale parfois un murmure systolique à la pointe du cœur. On a signalé aussi comme signes peut-être accessoires mais présentant un certain intérêt, car ils peuvent être des manifestations d'ordre septicémique ; les érythèmes et manifestations

articulaires ; les signes nerveux (Zadeck, Roberts et Kracke) les signes pulmonaires (Hueber) les signes d'atteinte rénale (Hueber, Cassoutte).

Les examens de laboratoire montrent dans les frottis de gorge par ordre de fréquence :

strepto, staphylo, coli,	(Schultz et Jacobowitz),
pneumocoque, pyocyanique	(Mis Lowet) ;
pfeiffer,	(Benhamou) ;
meningocoque	(Raillet) ;
anaérobies	(Pillely et Griffith).

Nous ne chargerons pas ce chapitre d'observations nombreuses que nous devrions répéter dans le courant de notre étude car les lésions ulcéro nécrotiques buccopharyngées de l'agranulocytose de Schultz se retrouvent dans tous les syndromes agranulocytaires.

Outre l'observation principale citée au début de notre thèse et due à l'extrême obligeance de M. le Docteur Grenet nous rapporterons simplement le cas de Cottlieb dans lequel l'agranulocytose se manifeste par une stomatite ulcéro-nécrotique intense ; la bouche étant également un siège important de localisation du syndrome.

Observation. — Homme de 45 ans vu pour la première fois le 10 septembre 1935 ; Celui-ci se plaint de douleurs aux gencives au niveau de la dernière grosse molaire supérieure gauche, ainsi que d'enflure de la joue gauche. La température est de 100° F ; on pense à un abcès dentaire, et on conseille le repos de la glace et une consultation dentaire dans quelques jours.

Le malade est venu quelques jours après. A ce moment, il a l'aspect d'un homme profondément intoxiqué ; il est asthénisé « stuporous », température 105° 6 F : aucun autre signe.

Examinant la région incriminée quelques jours avant, on trouve une légère ulcération blanchâtre au niveau de la dernière grosse molaire supérieure gauche; cette ulcération nécrotique a 1 cm. sur 1/2; la gencive avoisinante est œdématisée et rouge, l'enflure de la joue gauche a disparue.

La toxicité marquée du malade et l'absence de tout autre cause valable font suspecter l'agranulocytose ou une leucémie aiguë, malgré l'absence de tout signe hémorragique.

Un examen de sang (numération) montre : G.B. 450; lympho 91%. On pratique une transfusion : 350 cc. et une injection intra-musculaire de 10cc. de nucléotides. Le lendemain, on fait une seconde transfusion : 250 cc.; et 10 cc. de nucléotides, ainsi que 3 cc. d'extrait leucocytaire. On trouve 350 globules blancs par mmc. Le quatrième jour, l'ictère apparaît; on continue la même thérapeutique. Les globules blancs montent à 1.200.

Le jour suivant l'examen clinique montre une broncho-pneumonie confirmée aux rayons X.

En dépit de cette complication l'état général est meilleur la température tombe en même temps que les globules blancs deviennent plus nombreux (9.500 le 23 septembre).

Du 26 septembre au 11 octobre, rien à signaler; à cette date le malade revient consulter car la lésion ulcéro-nécrotique est reparue; on trouve 4.000 G.B. et 61% de lympho. On traite le malade avec les nucléotides et l'extrait leucocytaire. Le 12 octobre les globules blancs tombent à 1.800; pour remonter le 16 octobre à 3.200; le 24 octobre à 5.800.

La dernière numération faite le 1^{er} janvier 1936 montre 5.200 globules blancs avec 40% de polynucléaires.

Nous voyons donc que l'ulcéro-nécrose bucco-pharyngée est caractéristique de l'agranulocytose et que si dans la majorité des cas les lésions sont primitives, il

existe cependant nombre d'observations ou elles ne seront que tardives, se greffant sur un syndrome général, parfois peu intense, parfois sur une simple asthénie, l'examen clinique ayant fait porter les diagnostics les plus variés.

Le siège en est également très variable, et elles peuvent même se voir, à l'exclusion de la bouche, sur l'appareil génital ou même sur la peau.

Enfin l'extrême diversité des microbes trouvés dans cette ulcéro-nécrose ne permet de porter aucune conclusion en faveur d'un agent pathogène.

L'HÉMATOLOGIE DANS L'ANGINE AGRANULOCYTAIRE DE SCHULTZ

Quelle que soit sa manifestation clinique, angine ou stomatite ulcéro-nécrotique, asthénie, ictère ou l'un quelconque de ces symptômes un fait pathognomique réalise l'unité de la maladie et permet seul de conclure l'agranulocytose, c'est l'examen de sang ; et celui-ci, est la pierre de touche qui infirmera ou confirmera l'observation clinique.

On y constate deux choses :

1° leucopénie ;

2° disparition des éléments granuleux du sang et de la moelle osseuse.

Dans le sang la leucopénie réelle sera facile à mettre en évidence par l'épreuve classique de Benhamou à l'adrénaline :

Lorsqu'on injecte de l'adrénaline à un sujet normal on provoque une contraction des organes hémopoïétiques (rate surtout) laquelle détermine une leucocytose passagère due à l'élévation en masse des globules profonds et appréciables à l'examen de sang, 30 minutes après l'injection. Dans l'agranulocytose au contraire la capacité de chasse est nulle ou très diminuée (7.000 contre 25.000 à 30.000 chez l'homme normal) sans que le nombre des

granulocytes ne soit sensiblement modifié. Cette épreuve montre qu'il y a donc leucopénie de formation.

La leucopénie existe toujours plus ou moins marquée atteignant dans certaines observations 700 leucocytes (Schultz) 300 leucocytes (Bantz, Flandin, Pétri) parfois la leucopénie est très minime mais il n'y a jamais d'hyperleucocytose, même modérée. Les leucocytes existant sont presque entièrement constitués de cellules des séries lymphocytaires et monocytaires (85 à 100 % de lymphocytes) lesquels sont cependant normaux en valeur absolu.

Cette leucopénie n'est pas due qu'à l'absence des granulocytes. La quantité des mononucléaires est en règle diminué aussi.

La neutropénie est le second élément important c'est le fait le plus caractéristique de la maladie, cette neutropénie pouvant aller jusqu'à la disparition totale des éléments granuleux du sang et de la moëlle (Schultz, Bantz, Blumenthal, Bash, Friedemann, Pétri, Ratter etc...) laquelle disparition est souvent très rapide en trois à cinq jours. Le pourcentage des éosinophiles n'est guère modifié pas plus que les mastzellen.

Mais avant d'affirmer l'hypo ou l'agranulocytose il sera indispensable de toujours comparer le pourcentage et le nombre absolu des poly. pour éviter les erreurs dues à des réactions lymphoïdes ou leucocytaires pouvant accompagner le syndrome pur.

Au microscope on ne trouve dans le sang que des globules adultes pas de myélocytes, pas de myéloblastes même après l'épreuve à l'adrénaline. La leucopénie est aplastique.

Les poly très rares ne sont pas tous morphologiquement normaux : noyaux déformés abérrants, éléments dislo-

qués surtout après la chasse adrénalinique, comme si celle-ci avait expulsé, non des globules mais aussi des cadavres leucocytaires, ce qui conduit à penser que l'agranulocytose trouve son origine dans la moëlle et non dans une répartition anormale dans le sang périphérique. Pycnose, nucléoschiris, granulations graisseuses, réaction odophiles ont été très fréquemment signalées.

Enfin la ponction sternale véritable « biopsie de la moëlle osseuse » montre sur les étalements une absence à peu près complète du polynucléaires.

Cette méthode sur la technique de laquelle nous n'insisterons pas, est d'une importance majeure dans le diagnostic des angines ulcéro-nécrotiques lorsque les résultats de la numération globulaire sont complexes et sujets à discussion.

En particulier elle permettra de discuter l'agranulocytose d'avec les cryptoleucémies, par exemple, et de différencier une agranulocytose vraie d'une cryptoleucémie à début agranulocytaire, comme nous le verrons à l'étude de ce chapitre.

Von Bonsdorff a examiné les résultats de la ponction sternale chez 10 malades atteints d'agranulocytose.

2 cas moëlle riche en myelocytes et myeloblastes pauvre en cellules mures (guérison) ;

2 cas moëlle riche en myélocytes mais évolution intermittente (guérison) ;

3 cas les cellules réticulo-endothéliales de nature plasmocytaires prédominaient (mort) ;

1 cas cellules myéloïde à presque tous les stades de développement mais en petit nombre (mort) ;

2 cas très peu de cellules surtout lympho, mono-érythroblastes (mort).

Nordenson dans, *Svenska Lakartid*, 1936, confronte l'évolution clinique et les préparations de moëlle osseuse provenant de ponctions sternales pratiquées à 19 malades présentant une agranulocytose ou une granulopénie ; l'auteur arrive aux conclusions suivantes : l'agranulocytose a une moëlle sternale myéloïde fortement barrée le barrage du processus de maturation se trouvant bien éloigné dans le développement de la série myéloïde en général les granulocytopénies ont le même processus barré de maturation, mais moins prononcé ; il y a des altérations toxiques génératives du noyau et du protoplasma ; de même que les rapports noyaux protoplasma sont troublés. Au cours de la guérison de l'affection, la moëlle prend peu à peu un aspect complètement normal. Grâce à l'examen intra-vital de la moëlle osseuse. le pronostic peut être établi avec une assez grande sûreté ; plus il y aura d'échelons de développement des cellules myélöïdes dans la moëlle, meilleur sera le pronostic.

Les éléments de la série rouge ne sont classiquement pas touchés dans les cas typiques d'angine de Schultz, tout au plus, noterons-nous une anémie très légère : les hématies sont normales d'aspect : ni anisocytose, ni poïkilocytose, ni polychromatophilie.

Les hémoblastes sont très peu modifiés (aux environs de 250.000 par mmc.) il n'y a pas d'éléments anormaux dans le sang ni hématies nucléées ni cellules indifférenciées. Il n'y a aucune diathèse hémorragique ; des temps de saignement et de coagulation sont normaux, la rétraction du caillot normale.

Le signe du lacet est négatif.

Schultz insiste énormément sur ces caractères négatifs qui permettent de différencier l'agranulocytose des leu-

cémies, de la mononucléose infectieuse, de l'angine à monocytes etc.

En résumé, suivant la conclusion de MM. Aubertin et Lévy « la formule sanguine est d'une grande monotonie on ne voit que des formes mononucléées à type lympho et mono ».

Quoiqu'il en soit une chose importe : la rapidité de l'évolution.

L'éosinophilie considérée par nombre d'auteurs comme un élément de pronostic important laissant présager une évolution favorable, est cependant un facteur trop infidèle pour pouvoir baser un pronostic. Ceci est dû au fait que l'on voit se dessiner une réaction favorable beaucoup plus fréquente chez des malades ayant conservés des éosinophiles dans le sang (Landsberg, Carnot, Delalont, Daoukin et Fleury, Braillon), cependant les cas de Schultz (15 éosino au mmc.) et Iedlicka (100 éosino au mmc.) se sont terminés par la mort.

Lorsque le tableau clinique s'améliore, on constate le développement d'une leucocytose de guérison, réaction polynucléaire qui dépasse très souvent le but.

Pendant un temps variable le sujet garde une leucocytose assez considérable (surtout poly et myélocytes) puis le retour se fait progressif à la normale (Sabrazes et Saric) (Roberts et Cracke).

Enfin, à côté de ces variations de la formule sanguine, s'observent des leucocytoses à mononucléoses moins fréquentes que les leucocytoses de guérison et où l'hyperleucocytose est due au nombre de mononucléaires en circulation ou au nombre total des leucocytes.

Ce sont des formes généralement évolutives vers une leucémie aiguë ainsi que nous le verrons plus loin en étu-

diant cette maladie, et dans lesquelles on trouve un grand nombre d'éléments jeunes ou anormaux dans l'une quelconque des trois lignées (mono. lympho. au myélo).

Ainsi donc, l'hématologie sera avec la ponction sternale l'examen de laboratoire sur lequel s'appuiera toujours la clinique. Elle nous montre une leucopénie pouvant aller jusqu'à 300 globules blancs au mmc., et une neutropénie existant aussi bien en valeur absolue que relative ; elle sera confirmée par l'épreuve de Benhamou.

Les éléments de la série rouge et les plaquettes à la différence de ce qui se passe généralement chez l'enfant, ne sont pas touchées dans l'agranulocytose primitive de l'adulte.

ÉVOLUTION

L'évolution de la maladie de Schultz est, suivant les constatations de celui-ci, fatale rapide, au milieu de l'extension des processus ulcéro-nécrotiques; facilitant les complications broncho-pulmonaires ou toxi-infectieuses.

En même temps que l'altération intense de l'état général, les signes d'asthénie cardio-vasculaires s'accroissent, les bruits du cœur deviennent arythmiques, mous, le pouls dépressible, filant. On constate de la dyspnée, de la cyanose et la mort survient entre le 10^e et 21^e jour.

Parfois l'évolution est suraiguë : ainsi le cas de Cumming « Je fus appelé à voir une femme de 77 ans, de naturel vif et enjoué, le 25 juin 1936; le jour précédent elle ne se trouvait pas bien mais cependant pas assez malade pour demander un avis médical; quand je la vis, elle se plaignait de douleurs dans la gorge et d'asthénie très intense, la température était de 104° F. Dans les antécédents elle signale uniquement une histoire d'amygdalite très sévère survenue de nombreuses années auparavant.

« A l'examen je constate une gorge sèche, très rouge et très enflammée, sans aucune fausse membrane ou ulcération, je pensais à une angine à strepto. sévère, mais banale, et prescrivis des gargarismes et de l'aspirine.

« Le jour suivant la température tombe à 102° F. mais sans autre amélioration; la gorge était de plus en plus.

douloureuse, les amygdales enflées et extrêmement sensibles, la déglutition impossible.

« Le 27 juin : température 100° F. L'état général est encore plus mauvais, les glandes sont encore plus enflées, je trouve une petite fausse membrane sur l'amygdale droite. La malade a des nausées fréquentes et vomit rejetant un liquide brun aqueux qui semble contenir du pus. Le frottis de gorge ne montre aucun fuso-spirille, aucun bacille diphtérique.

« Etant donné le résultat négatif du traitement entrepris, une numération globulaire est demandée le 27 juin ; résultats : G.B. 490 ; poly 2 % ; lympho 54 % mono 44 %.

« J'emploie les nucléotides (20 cc.) la température monte à 102° F. la mort survient le même soir.

« L'évolution a duré quatre jours et quelques heures. ».

Aubertin, Delvoye, citent également des formes suraiguës mortelles en quatre à cinq jours. Celles-ci semblent-ils sont plus fréquentes chez le vieillard.

A côté de celles-ci existent des formes subaiguës ou chroniques dans lesquelles l'évolution se poursuit pendant deux trois mois et plus, s'accompagnant souvent d'une amélioration suivie d'une rechute.

Ainsi le cas rapporté par R. S. Roberts et R.R. Kracke : Femme de 72 ans qui fit une angine agranulocytaire absolue, septicémique ; une convalescence survint au cours de laquelle la polynucléose fut observée ; à la suite de celle-ci une rechute d'abord hématologique puis clinique se produisit ; la mort survint en deux jours.

Reyhe cite le cas d'une agranulocytose qui fit une rechute uniquement hématologique, mais mortelle trois mois après la guérison de la première atteinte.

Moore et Wieder signalent une récidive mortelle au bout de deux ans.

Cependant l'agranulocytose peut se terminer par la guérison, Lauter en cite le premier cas : une femme de

26 ans présentant une angine aiguë avec température élevée (40°) des douleurs aux gencives, de la courbature, de la rachialgie est admise à l'hôpital.

On constate une stomatite étendue, une ulcéro-nécrose au niveau de l'amygdale gauche, une ulcération palatine ; les organes abdominaux sont normaux il n'y a pas d'ictère. La température se maintient en plateau à 40°.

L'examen de sang montre : G.R. 3.000.000 ; G. B. 800 ; poly 2 % ; mono 1 % ; lympho 77 % sur 80 cellules.

L'hémoculture est négative.

Evolution : une aggravation puis une amélioration progressive se produisent ; les globules blancs augmentent à : 1.200 ; 2.200 ; 4.000 ; 6.000 ; 12.500 puis retombent au chiffre normal ; parallèlement les granulocytes augmentent à 6 % ; 14 % ; 20 % ; 40 % ; 56 %, la malade guérit.

Depuis de nombreuses observations de guérison sont venues s'ajouter à celles-ci au point que Schultz, en 1929, reconnaissait la possibilité d'une guérison ; mais il n'empêche que le pronostic est toujours très grave et que si certains caractères sanguins sont de bonne augure l'agranulocytose est encore trop souvent une maladie mortelle.

Certains auteurs se sont appuyés sur le fait de la grande diversité des manifestations bucco-pharyngées pour établir un pronostic. En effet, on constate dans l'agranulocytose les lésions les plus variées de l'oro-pharynx, depuis la simple poussée érythémateuse (Mme Pouzin) ou l'angine à points blancs (Langeron) jusqu'au cas de nécrose extensive du pharynx.

Il semble cependant qu'il n'y ait aucun parallélisme entre cette atteinte et la gravité de l'infection.

LA MALADIE DE SCHULTZ CHEZ L'ENFANT

A la différence de ce que pensait Schultz l'angine agranulocytaire primitive n'existe pas exclusivement chez l'adulte et une forme clinique des plus intéressantes est celle de l'enfant.

La première observation d'agranulocytose chez l'enfant est due à Bantz 1924, qui rapporte l'état d'un garçon de 4 ans 1/2 présentant une agranulocytose typique avec angine ulcéro-nécrotique et troubles sanguins et qui se termina par la mort.

Dufourt en 1927 publie la première observation française de maladie de Schultz chez l'enfant. Il s'agit d'une fillette de 12 ans chez laquelle l'agranulocytose se compliqua d'anémie.

Tapia et Alonso signalent chez un enfant atteint d'agranulocytose des hémorragies de sang noir (hémorragies pharyngées ou hématémèses ?) dues vraisemblablement à un trouble de la crase sanguine.

Empey et Proescher citent chez un enfant de 3 ans 1/2 une angine agranulocytaire avec trois rechutes dont la dernière fut mortelle.

Le début de la maladie est le plus souvent progressif suivi d'une évolution brutale laquelle peut cependant se faire en plusieurs étapes (Empey).

On n'aurait jamais trouvé chez l'enfant de fuso-spirilles dans l'ulcéro-nécrose bucco-pharyngée.

Une autre différence intéressante avec l'agranulocytose de l'adulte est l'absence habituelle de l'ictère avec cholurie ou cholémie tout au plus a-t-on signalé parfois une légère teinte jaunâtre des conjonctives.

On ne constate pas d'ulcéro-nécrose spontanée sur la peau comme il en a été signalé chez l'adulte, mais des arthralgies sans tuméfaction ou des éruptions (érythème, puis papules signalées par Dufourt ; œdème de la face et des lèvres sans éruption signalé par Bigler).

Plus importantes sont les écchymoses purpura petéchiées disséminés sur le thorax : écchymoses aux points d'injections ou prises de sang, soulignant une altération de la crase sanguine bien spéciale aux observations d'enfant et que confirmera l'hématologie.

L'examen de sang montre un tableau moins typique que chez l'adulte car aux troubles des globules blancs s'associent plus souvent l'anémie et la plaquettopénie ; souvent même les troubles hémorragiques feront pratiquer une prise de sang laquelle révélera en outre l'agranulocytose : ainsi dans l'observation rapportée par Pierret, Bournoville et Carron chez un enfant de six ans l'examen de sang pratiqué à l'occasion d'un purpura fébrile avec hémorragies intestinales, abondantes, celui-ci montre outre l'anémie et la thrombopénie une agranulocytose à peu près totale laquelle se termina par une évolution mortelle.

La leucopénie n'atteint pas chez l'enfant les limites extrêmes observées chez l'adulte (Bantz, Langeron).

Les poly sont diminuées dans leurs rapports avec les autres cellules blanches (1 à 20 % contre 60 à 65 % chiffre normal) et *surtout dans leur nombre absolu* : alors que normalement on observe 5.000 poly au mmc. on constate

ici les chiffres suivants : Darre : 138 ; Dufourt : 123 ; Langeron : 102 ; Bantz : 0 ; Babonneix et Miget : 1.870 puis 550 ; Empey : 336 puis 56.

Les éosinos sont rares : 1, 2, 3 % et on ne peut tirer aucun argument en faveur de l'opinion qu'une éosinophilie relative soit un élément de bon pronostic.

Les mononucléaires considérés en bloc (mono et lympho) sont soit diminués, soit normaux, soit augmentés, en nombre absolu (normalement 2.000 au mmc.).

Dayton (588), Dufourt (1.024), constatent leur diminution pour Bigler (1.950), Empey (2.390), Tapiat (2.356), leur nombre est à peu près normal.

Enfin Darre (2.944), Langeron (3.979), Babonneix (9.130), Bantz (6.700), ils seraient plutôt augmentés, et cette mononucléose serait assez curieuse quant on la compare à la polypénie. Turck pense à un phénomène de compensation.

On a signalé très souvent, et comme une différence essentielle avec l'agranulocytose de l'adulte, les troubles de la série rouge et des plaquettes dans les syndromes de l'enfant. Mais ces formes avec anémie importante ou thrombopénie s'écartent du cadre typique de l'agranulocytose de Schultz. Dans ces derniers, l'anémie existe mais elle est modérée, avec une diminution de l'hémoglobine à 70 %, 80 %.

Cependant les cas avec anémie grave sont beaucoup plus fréquents ce qui conduit à penser que la forme typique de Schultz est beaucoup plus rare chez l'enfant au détriment des syndromes complexes avec anémie. La ponction sternale sera ici d'une particulière utilité pour le diagnostic, car il faut se méfier surtout des cryptoleucémies.

Au point de vue évolution alors que chez l'adulte

l'expérience montre des cas de guérison le pronostic serait presque absolument fatal chez l'enfant ; cependant à la suite d'une thérapeutique intensive l'évolution peut se faire favorablement et le cas signalé par notre maître M. le Docteur Grenet en est une illustration typique.

Dans les cas mortels c'est l'agranulocytose elle-même qui emporte le malade ; classiquement l'infection secondaire est en effet rare et on ne signale pas chez l'enfant les broncho-pneumonies terminales rapportées chez l'adulte.

Outre le cas signalé par M. le Docteur Grenet et rapporté au début de notre thèse plusieurs observations illustrent ce bref résumé clinique de l'agranulocytose de l'enfant.

Ferreira cite le cas d'une fillette de cinq ans sans antécédents héréditaires qui à six mois, fit une diarrhée grave s'améliorant lentement puis à partir de 18 mois des angines, a plusieurs reprises, la dernière en date survenant dix jours avant l'entrée à l'hôpital. A l'examen l'enfant qui était anorexique vomissait et faisait de la température ainsi que des signes généraux toxi-infectieux très intenses (asthénie extrême mal à la tête, pâleur) présentait deux grosses amygdales dont la droite qui était le siège d'une ulcération nécrotique large autour de laquelle s'observait une rougeur inflammatoire, la dysphagie était intense l'haleine fétide les ganglions angulo maxillaires volumineux durs douloureux bi-latéraux, la rate percutable.

Les examens de sang montrent :

	21 août	31 août
Globules rouges	1.300.000	1.300.000
Globules blancs	7.200	5.200
Poly	6 %	0 %
Myélocytes	7 %	2 %
Mono	0,5 %	3 %
Lympho	73,5 %	79 %
Lymphoblastes	12 %	6 %
Eosino		1 %

L'ulcération de la gorge est en progression légère, le 4 septembre l'asthénie de plus en plus intense, l'ictère apparu la veille est lui aussi en augmentation. L'ulcération s'est étendue au voile et aux piliers surtout à droite. L'haleine est très fétide. L'examen de sang montre 1.300 G.B. aucun poly. La mort survient le même soir.

Du reste ce cas cité par Ferreira comme agranulocytose de Schultz paraît discutable.

Ne serait-ce pas plutôt une leucémie aiguë, lymphogène, leucopénique, ayant évolué vers une agranulocytose typique.

Il résulte de l'étude de cette forme clinique de l'enfant que pour être moins fréquente que chez l'adulte, au point que Schultz en niait l'existence, elle n'est cependant pas rare et présente de nombreux caractères spéciaux.

Tout d'abord, dans l'examen clinique, le début en est plus progressif ; c'est bien le cas de notre observation, où les parents de la petite T... avaient remarqué les jours précédents l'entrée à l'hôpital, un état de fatigue et de pâleur de l'enfant.

On signale également la fréquence des ecchymoses du purpura à tel point que des enfants atteints d'agranulocytose ont été souvent considérés, jusqu'à l'examen de sang révélateur, comme étant atteint de purpura hémorragique.

On a signalé l'absence totale d'ulcéro-nécrose spontanée sur les téguments. Dans notre cas il y eut bien une ulcéro-nécrose, mais celle-ci fut provoquée par une injection de sérum salé.

On a insisté également sur l'absence de l'ictère, cependant ce n'est pas un caractère absolu puisque l'observation de Ferreira, que nous avons rapporté en partie

pour cette particularité, présente ce symptôme l'opposant aux données cliniques.

Enfin l'agranulocytose serait toujours mortelle chez l'enfant. Or le cas signalé par le Docteur Grenet a guéri ; la mort serait due à l'agranulocytose sans qu'il y ait de complications pulmonaires ; mais dans le même cas une évolution s'était faite vers une complication pulmonaire que nous n'avons pas retrouvé ailleurs.

Nous voyons donc qu'à côté de l'agranulocytose de l'adulte la forme de l'enfant présente souvent en même temps qu'une individualité clinique indéniable des caractères hématologiques spéciaux.

LES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

Les nombreuses restrictions de Schultz qui limitent le cadre de la maladie qui porte son nom ont été et méritent d'être discutées.

D'une part si l'on considère la clinique l'allure générale de l'affection est évidemment celle d'une toxi-infection sévère, mais de durée variable pas forcément fatale.

D'autre part, à côté de la maladie de Schultz, d'étiologie inconnue existent des syndromes d'étiologie précise et qui se manifestent cliniquement et hématologiquement d'une façon presque superposable à celle-ci.

C'est pourquoi MM. Aubertin et Lévy après avoir considéré que pour justifier la manière de voir la maladie de Schultz comme une entité, il serait nécessaire qu'une étiologie précise et constante put-être démontrée. Or l'étiologie des cas de Schultz est totalement inconnue et celui-ci refuse l'investiture aux cas survenants consécutivement à des intoxications ou à des infections » concluent à la nécessité d'élargir le cadre de l'agranulocytose, en y faisant entrer les syndromes rappelant celle-ci mais en différant par certaines de leurs manifestations cliniques ou des troubles associés des autres éléments du sang ou par leur étiologie.

C'est également la conclusion à laquelle arrive Farmakidis.

Cliniquement il y a en effet des variations importantes :

1° nous constatons là aussi une angine ulcéro-nécrotique et la déchéance de l'état général qui sont au premier plan ;

2° le début peut être brutal, mais bien plus souvent la maladie couve pendant des mois ;

3° les ganglions à l'encontre de ce que disait Schultz réagissent plus ou moins en s'hypertrophiant, principalement dans les régions sous angulo-maxillaire et cervicale. Mais ils se différencient du retentissement ganglionnaire des leucémies lequel est beaucoup plus diffus : ainsi Sabrazes et Saric (Obs. XI in *Agranulocytose*, Masson, 1935) signalent l'existence de petits ganglions sous-maxillaires bi-latéraux non douloureux, sans ganglions carotidien, rétro-cervicaux, ou épithrochléens, mais coexistant avec des ganglions axillaires et inguinaux chez un homme présentant une angine ulcéro-nécrotique et un syndrome agranulocytaire hématologique (poly 23 %).

Dans une autre observation les mêmes auteurs constatent une poly-adénopathie axillaire et inguinale sans augmentation de volume de la rate chez un homme présentant une stomatite ulcéro-nécrotique et une agranulocytose sanguine (poly 22 %).

4° la rate ne reste pas toujours indifférente dans les syndromes agranulocytaires. Une fois sur six elle est palpable. Par conséquent si l'absence de participation des ganglions et de la rate est à retenir dans la maladie de Schultz chez l'adulte elle existe dans les syndromes agranulocytaires et obligera à porter un diagnostic différentiel entre ces syndromes, l'angine avec polyadénite et lymphomonocytose ainsi que les leucémies aiguës (Sabrazes et Saric).

5° la fièvre est très variable, l'anémie presque de règle surtout chez l'enfant.

6° le syndrome hémorragique est tantôt discret (quelques pétéchies sur la peau) souvent il est accentué et marqué par des effusions de sang qui prédominent dans le voisinage des lésions ulcéro-nécrotiques (cavité buccale, gencives), rappelant donc singulièrement ce qui se passe dans les leucémies aiguës.

7° les variantes cliniques déjà notables dans la maladie de Schultz le sont encore davantage dans les syndromes agranulocytaires. Elles s'observeront :

- a) dans l'état général : typhoïde, grippale, anictérique ;
- b) dans l'évolution : aiguës, chroniques, et à rechutes ;
- c) dans l'état sanguin : syndromes associés (globules rouges) ;
- d) dans l'étiologie ;
- e) dans l'aspect et le siège de l'angine : localisations extra-pharyngées.

8° l'évolution est moins précipitée et la proportion de cas susceptible de guérir est beaucoup plus élevée.

La longueur de l'évolution est en particulier signalée chez deux malades par Sabrazes et Saric qui notent entre le début apparent de la maladie et l'hospitalisation près de deux mois dans un cas : du 22 septembre au 18 novembre (Obs. XIV in *Agranulocytose*, Masson 1935), de quinze jours dans un autre (Obs. XIII, *même étude*).

9° les rechutes sont à craindre et surviennent soit sans causes soit à la suite de conditions qui varient suivant les cas.

Parallèlement à la clinique, les variations dans les troubles hématologiques, qui constituent avec l'ulcéro-nécrose bucco-pharyngée, un des caractères essentiels de la maladie présentent dans ces syndromes des variations très importantes avec le type primitif.

Nous savons en effet que le syndrome de Schultz provoque des troubles portant essentiellement sur l'histophysiologie de la moëlle osseuse et uniquement sur les granulocytes.

Dans les syndromes agranulocytaires d'autres troubles médullaires s'ajoutent à la carence de la granulopoïèse ils portent sur :

a) des cellules de la série blanche, leucocytes à protoplasma granuleux, (poly, neutro, éosino, baso), se différencient des lymphocytes et mononucléaires à protoplasme non granuleux formés dans le tissu lymphoïde (ganglions) et des monocytes azurophiles formés par le tissu réticulo-endothélial.

b) des cellules jeunes de formation des éléments rouges du sang.

c) des grandes cellules nucléées (mégacariocytes) donnant les hémato blasts et dont l'insuffisance détermine la thrombopénie.

Dans tous ces syndromes le nombre des globules blancs est variable et nous ne sommes plus en présence de la leucopénie obligatoire et si basse sur laquelle avait tant insistée Schultz ; ici tous les cas peuvent s'observer : leucopénie, globules blancs en nombre normal, voire même leucocytose transitoire (cette dernière étant assez fréquente) (Ischitowitch 11.000, Sabrazes et Saric, obs. XI in *Agranulocytose*, Masson 1935) notent eux-aussi une leucocytose initiale de 24.800 qui s'effondre ensuite au-dessous de 2.000 sans aucun poly.

On a également de façon très fréquente l'impression qu'ici la diminution des poly neutro n'est pas aussi fixée, aussi constante dans l'évolution de ces syndromes que dans la maladie de Schultz. C'est un caractère sur lequel

insiste Sabrazes et Saric en illustrant les exemples suivants : (Obs. XIII, les poly neutro passent de 52 % à 0 % en même temps que la leucopénie varie de 3.700 à 1.240 et que les signes généraux s'accroissent. Puis, sous l'effet d'une transfusion les globules blancs remontent à 2.400 avec poly 36 % mais cette exaltation de la granulopoïèse n'est que fugace et on a finalement 1.200 globules blancs avec poly 4 %.

Enfin l'agranulocytose apporte des modifications souvent importantes dans la série blanche non granuleuse du sang :

a) lymphocytes : par la constatation de macrolymphocytes, lymphoblastes ;

b) monocytes anormaux très nombreux rappelant les lympho. par certains caractères, les mono. par d'autres (lymphocyte monocytoïde) ;

c) les cellules pseudo-monoblastiques dont les noyaux n'ont pas encore acquis tout à fait la disposition chromatinienne des mono ;

d) les cellules réticulo histiocytaires qui sont des cellules réticulo-endothéliales en voie de transformation monocytique.

Mais si l'on rencontre en quantité supérieure à la normale ces différentes cellules (non granuleuses jeunes et anormales) celles-ci ne s'y trouvent jamais en aussi grand nombre que dans les leucémies aiguës lymphocytaires ou monocytaires.

On signale aussi assez fréquemment la présence des cellules d'irritation de Turck.

L'intensité de la leucopénie ne donne pas toujours la mesure du pronostic ; celui-ci fut bon dans un cas où il y avait 1.000 globules blancs au mmc. et 0 % de poly neutro

(Sabrazes et Saric, obs. XVI, in *Agranulocytose* Masson, 1935) mais la persistance de la leucopénie et surtout son accentuation sont d'un très mauvais pronostic il en est de même lorsqu'une leucocytose initiale tourne à la leucopénie.

Le second caractère intéressant de ces syndromes est l'association des troubles de la série rouge et des plaquettes.

L'agranulocytose avec anémie avait déjà été admise en partie par Schultz qui reconnaissait l'existence dans certains cas d'une anémie modérée.

Friedemann a observé le premier une anémie à 2.500.000. Depuis, l'étude des syndromes agranulocytaires montre que l'anémie est très fréquente et peut-être grave dans certains cas soit en descendant à 1.000.000 et au-dessous, soit parce qu'elle s'accroît avec l'évolution.

Le tableau clinique et hématologique paraît très voisin de celui qui est réalisé dans l'anémie aplastique, cependant il semble que dans bon nombre de cas il s'agisse d'une anémie simple juxtaposée à l'agranulocytose ; l'ensemble s'écartant du tableau de l'anémie aplastique soit par une évolution favorable (Lipenski et Artimowska) soit par l'absence de thrombopénie (Bantz et Friedemann) soit par le passage de quelques myélocytes dans le sang circulant (Hirsch) pratiquement on observe toutes les formes de transition entre l'agranulocytose avec anémie et l'anémie aplastique Lauter : 3.000.000 ; Bantz : 2.600.000 ; Friedemann : 2.500.000 ; Perrin : 1.600.000 ; Bickel : 700.000 ; Sabrazes et Saric : 992.000).

Qualitativement les hématies nucléées ne se montrent guère. Il n'y a pas de mégaloctes ; l'anisocytose et la poikilocytose sont relevées parfois, les hématies granuleuses sont toujours peu nombreuses. Du côté des plaquettes

on signale surtout des inégalités de volume et une légère réduction de nombre.

Plusieurs observations illustrent cette forme clinique : ainsi l'observation de MM. Rabattu, Gate, Thévenot et Perron.

M. X... 23 ans, le 19 juillet consultation pour une angine. Son affection remonte du 10 au 12 juillet ; après extraction de sa dent de sagesse inférieure gauche, dysphagie progressive, douleurs permanentes dans la région amygdalienne gauche.

L'examen de la gorge montre ulcération a aspect nécrotique, circulaire, dimension d'une pièce de 1 franc, sur l'amygdale gauche. Haleine fétide, température 38°5, malade un peu pâle et très asthénique. Traité comme une angine de Vincent.

Le 30 juillet l'extension de la lésion, son aspect nécrotique, l'aggravation de l'état général, l'inefficacité de la thérapeutique, l'apparition de purpura au niveau des cuisses font alors songer à une manifestation buccopharyngée d'une leucémie aiguë. Le malade passe dans le service du Docteur Gate où une série d'examens montrent qu'il s'agit d'une agranulocytose.

Examen du sang :

Hématies G.R.	3.379.000
Leucocytes G.B.	3.875
Neutrophiles poly.	16 %
Lymphocytes lympho.	74 %
Grands mono	6 %
Myélocytes	4 %

Prélèvement d'exsudât amygdalien : polymicrobisme staphylococques bacilles pseudo diphtériques, quelques spirilles.

Hémoculture négative.

A partir de cette date l'évolution au point de vue hématologique va se faire en deux phases : une première, prédominance de neutropénie.

30 juillet poly. 16 %

13 août poly 18 %

31 août poly. 21 %

23 septembre poly 44 % ; G.R. 620.000 G.B. 7.750 ; lymph. 53. Température à 39°. L'asthénie et l'anémie sont extrêmes, le pronostic très mauvais. Le 10 août le malade a des gingivorragies abondantes, hématuries, taches purpuriques. On fait quatre transfusions, le 1^{er} août une de 300 cc. donne un résultat provisoire excellent, le 10 août 250 cc. les effets sont moins durables ; le 17 août 180cc. le 29 août aucune amélioration. L'échec des transfusion fait songer à l'opportunité de la radiothérapie de la moelle osseuse, le 16 août et 5 septembre. A partir du 1^{er} septembre tous les jours hémost. intra-musculaire. A la fin de cette première phase 23 septembre, l'état général est très mauvais, l'anémie considérablement aggravée : G.B. 620.000 ; la neutropénie a diminué de 16 à 44 %.

A partir de cette date commence la régénération des globules rouges et l'évolution vers la guérison, l'état général s'améliore, l'anémie diminue, température à 37°, l'asthénie diminue les lésions bucco-pharyngées ont disparu. Le 4 novembre le malade quitte l'hôpital.

Les examens hématologiques nous font assister à cette deuxième phase de la maladie, l'amélioration rapide de l'anémie, la neutropénie se maintient vers 45 %.

	1 ^{er} oct.	31 oct.
Globules rouges	1.580.000	3.007.000
Globules blancs	11.500	10.160
Neut.	36,09	45
Lympho	50 %	3 %
Grands mono	10 %	3 %

Trois points nous ont paru intéressants : l'évolution en deux temps des troubles hématologiques, l'action du traitement et la guérison du malade.

Dans la majorité des cas les troubles de la série blanche et de la série rouge marchent de pair et évoluent en même

temps vers l'aggravation. Au contraire chez notre malade, dans la phase de début c'est la neutropénie et la leucopénie qui donnent : la neutropénie descendra pour remonter ensuite. La leucopénie a évolué dans le même sens. Les éléments de la série rouge ont évolué au contraire dans un sens inverse.

On a l'impression d'une lésion de la moelle avec atteinte élective, d'abord de la série blanche (neutrophiles) et ensuite de la série rouge.

Lemaitre, Rebattu et Worms signalent (*Presse médicale* du 14 octobre 33) un cas où l'insuffisance médullaire portait non seulement sur la série blanche mais aussi sur la série rouge ; l'évolution se termina par la guérison du malade.

Dans l'agranulocytose avec thrombopénie ce qui retient l'attention, c'est l'existence d'un purpura et d'hémorragies plus ou moins abondantes, lesquels font faire un examen de sang dont les résultats montrent une carence agranulocytaire avec diminution des thrombocytes réalisant les stigmates sanguins d'une diathèse hémorragique (Tableau de purpura aigu infectieux avec lésions ulcéro-nécrotiques bucco-pharyngées) (Obs. de Pfab Flandin Voccage et Filliol).

Tantôt les éléments purpuriques siègent sur le visage et les membres ; tantôt il y a ecchymose au point de pénétration de l'aiguille après piqûre faite au malade. Les signes hémorragiques s'aggravent jusqu'à l'issue fatale qui survient ordinairement en cinq à six jours ; cependant il a été signalé des cas de guérison dont un très intéressant rapporté par Taylor.

Il s'agit d'une femme de 26 ans admise en sanatorium le 27 novembre 1935 avec une large caverne tuberculeuse à l'apex du poumon droit, compliquée de laryngite tuber-

culeuse. On pratique un pneumothorax le 9 décembre puis en janvier 7 injections de sanochrysine jusqu'à un total de 1 gr. 50, le 18 février la malade se plaint de mal de gorge, l'après-midi la température précédemment normale monte à 100° F. la gorge est rouge, enflée, la déglutition très douloureuse. Le 20 février, température 102° F. très mauvais état général amygdales très enflammées sans aucun exsudat, on ne trouve pas de bacilles diphtériques.

Un rash érythémateux et purpurique apparaît aux épaules au cou et à la poitrine. Les jours suivants malgré le traitement le pharynx reste rouge et très enflé sans exsudat purulent et sans fausse membrane. L'état général demeure très grave.

Le 25 février une numération pratiquée montre : G.B. 2.100, *aucun poly.* le diagnostic d'angine agranulocytaire est alors évident. Traitement : transfusion d'une pinte de sang citraté ainsi que 20 cc. de nucléotides intra-musculaire répétées tous les jours pendant quatre jours. Sur la dernière injection se développa un abcès à staphylocoque et dès ce moment le tableau sanguin et la clinique s'améliorèrent de plus en plus.

Le 28 mars, la malade se levait, température normale : 11.200 G.B. ; 71 % poly, l'état pulmonaire malgré la complication n'avait pas changé et la malade sortit enfin guérie du sanatorium le 17 février 1937.

Limoge signale d'autre part dans sa thèse Paris 1933, un cas intéressant d'agranulocytose avec atteinte de la crase sanguine et syndrome hémorragique : jeune fille de 22 ans hospitalisée le 27 février pour angine aiguë avec signes généraux intenses, douleurs et trismus très marqués qui s'étaient accentués chaque jour depuis le 14 juillet début de la maladie. L'amygdale droite était volumineuse recouverte d'un enduit sphacélique gris noirâtre mais ne saignant pas la luette était œdématisée il n'y avait pas d'adénopathie.

Le 28 juillet une hémorragie pharyngée importante se

produit le trismus et l'hémorragie rendent très difficile l'examen de la gorge, on constate cependant une escharre se développant aux dépens de l'amygdale droite, de la luette et du pilier antérieur.

Le 29 juillet des hémorragies buccales sont presque continues l'ulcère nécrose est encore étendue.

Le 2 août l'état du pharynx est de plus en plus grave les amygdales le voile du palais la base de la langue continuent à se nécroser et à saigner. Il se détache des lambeaux sphacéliques provoquant des hémorragies. La mort survient le 6 août.

Dans le cas de syndrome agranulocytaire avec anémie et thrombopénie la moëlle osseuse est frappée dans toutes ses fonctions c'est la panmyélophtisie de Pappenheim dans laquelle d'après M. Aubertin on doit intégrer les cas décrit par Frank sous le nom d'aleucie hémorragique et sur lesquels nous reviendrons.

Deux exemples nous permettront d'illustrer cette forme clinique tous les deux recueillis in Sabrazes et Saric :

1° Malade présentant une stomatite ulcéro-nécrotique, des adénopathies cervicales bi-latérales douloureuses, une agranulocytose avec 22 % de poly, une anémie à 1.798.000 puis 992.000 avec 3.000 plaquettes au mmc. le temps de saignement était de plus de 20 minutes et le temps de coagulation était de 5 minutes (Obs. XII).

2° Un syndrome agranulocytaire chez un sujet hospitalisé le 6 janvier 1934 avec de l'anémie, 995.000 G.R., 60.000 plaquettes au mmc. 0 % de poly neutro, ces derniers montent le 16 janvier à 36 % retombent le 22 janvier à 4 %, la mort survient le 26 janvier.

Les syndromes agranulocytaires post-infectieux peuvent s'observer soit au cours de septicémies, soit au cours d'infections localisées les plus diverses.

1) les septicémies peuvent s'accompagner d'agranulocytose, mais il est bien entendu que sous ce cadre on comprend uniquement les maladies dont l'hémoculture est précocement positive, où il y a des embolies septiques cutanées, des signes d'endocardite etc... enfin tous les symptômes qui marquent l'existence d'un empoisonnement général du sang.

Cliniquement cette classe des syndromes agranulocytaires présente d'habitude des signes généraux très intenses, avec cependant une restriction; l'asthénie si particulière à la maladie de Schultz n'y est pas toujours signalée avec l'acuité qu'on s'attendait à trouver dans ces cas; les lésions ulcéro-nécrotiques de la bouche ou du pharynx sont également fréquentes, mais pas toujours constantes, le syndrome sanguin peut être marqué soit par une atteinte des séries blanche et rouge, soit uniquement de la série blanche et portant alors électivement sur les granulocytes (Elkelès, Strusberg, Feer, Bantz).

D'autres fois, le syndrome hypogranulocytaire peut passer inaperçu au milieu du tableau de septicémie; en particulier, si les examens de sang ne sont pas systématiquement pratiqués où si les lésions ulcéro-nécrotiques sont inconstantes ou non reconnues.

Parmi les microbes mis en cause le plus fréquent est le streptocoque hémolytique; le dyphylocoque, le pyocyanique le bacille d'Eberth peuvent également être à l'origine et seront retrouvés dans le sang pendant la vie et dans la moëlle osseuse et le foie après la mort. L'évolution est toujours fatale.

Quelques observations permettront d'illustrer ce bref aperçu.

Chalier, Martin, Naussac signalent dans le *Journal de médecine de Lyon*, 1933, p. 3-16, l'observation suivante :

A. V... 16 ans 1/2 étudiant entrant le 13 mai 1930 à l'hôpital pour une angine suspecte. Un prélèvement n'avait pas montré de Lœffler. Aucune manifestation tuberculeuse, spécifique ou rhumatismale. Le sujet est d'habitude en très bonne santé. Il insiste fréquemment sur le fait qu'il a fréquemment des angines.

L'angine actuelle a été précédée par une conjonctivite qui a duré quinze jours à l'œil gauche. Pendant huit jours, le sujet a ressenti les symptômes d'une angine banale. Mais elle a eu une résolution trainante : les forces ont déclinées rapidement, un épistaxis se produisit.

Le 11 mai brusquement, au milieu de la nuit se manifeste une hémorragie gingivale abondante qui dura quatre heures, se répéta le lendemain et les jours suivants. Tuméfaction de la joue gauche et de vives douleurs, caractères de névralgies dentaires. A ce moment le malade entre dans le service.

Température 38°8, pouls à 120. Le sujet n'est pas prostré. Pâleur du visage, on a l'impression d'être en présence d'une anémie aiguë. Il se plaint d'asthénie, de vagues malaises, de douleurs dans les dents et d'une légère oppression. L'examen de la gorge montre :

1° une angine ulcéro-nécrotique sur l'amygdale gauche. Ulcération avec un exsudat noirâtre, non cohérent, entouré d'une zone ecchymotique, contrastant avec la pâleur de la gorge et exhalant une odeur fétide ;

2° une stomatite gencives saignantes et douloureuses. Tuméfaction de la joue gauche douloureuse. Cette douleur à la pression se retrouve sur la branche montante du maxillaire ;

3° une réaction ganglionnaire très modeste sous mentale et sous-maxillaire.

Le foie est normal, la rate est percutable, on entend un souffle systolique méso cardiaque sans propagation. En

présence de ce tableau clinique on pratique un examen du sang :

Globules rouges	1.550.000
Globules blancs	1.500
Poly.	30 %
Lympho.	44 %
Mono	26 %

Anémie prononcée, leucopénie considérable avec neutropénie. Temps de coagulation : 1/4 d'heure.

Par le signe du lacet on provoque le purpura en deux minutes. L'hémoculture positive en 24 heures au streptocoque. Dès lors on assiste à une évolution d'une extrême rapidité. Température 39° puis 40°, 40°8.

La tachycardie passe de 120 à 160. Un galop anémique apparaît. Localement la nécrose évolue, l'ulcération de l'amygdale se creuse se couvre d'un exsudat blanchâtre. L'adénopathie sous-maxillaire reste discrète. Deux nouvelles hémocultures sont positives au streptocoque.

Evolution de l'atteinte sanguine :

	G.R.	G.B.	Neutro	Lympho	Mono	
14 mai	1.550.000	1.500	30 %	44 %	20 %	6 %
15 mai	806.000	1.000	18 %	26 %	42 %	14 %
avant adrénal :						
16 mai	930.000	260	8 %	44 %	48 %	
après adrénal :						
16 mai	1.000.000	1.330	32 %	52 %	16 %	

Le 16 mai transfusion de 250 cc. qui est très bien supportée.

17 mai après transfusion : G.R. 1.178.000 ; G.B. 3.200 ; neutro 4 %, lymph. 32 %, mono 52 %. Le sujet est mort brusquement lors d'un mouvement dans la nuit du 18 au 19 mai.

Blechmann et Bagot signalent le cas d'une fillette, M. J... de 5 ans qui présente une septicémie au strepto-hémolytique et dont la porte d'entrée fut soit l'oreille soit le cavum : l'hémoculture fut d'emblée positive au

streptocoque hémolytique. L'apparition d'ulcération nécrotique à la gorge et le tableau sanguin montrèrent l'existence d'un syndrome agranulocytaire secondaire, la fillette mourut le 13^e jour de la maladie.

Kato et Worwald rapportent également l'observation suivante : fillette de 5 ans qui présenta aussi une septicémie à streptocoque vérifiée par hémoculture, compliquée d'emblée par un syndrome agranulocytaire et qui mourut en quatre jours.

Bantz présente une femme de 47 ans chez laquelle le début fut progressif avec état infectieux, polyarthrite, amygdalite ulcéro-nécrotique, signes de myocardite et d'endocardite : les examens du sang donnèrent les résultats suivants : G.R. 1.300 avec poly 2% et lympho. 98%.

Turck décrit nettement une agranulocytose pure au cours d'une septicémie à staphylocoques dorés et insiste sur le fait de l'atteinte isolée de l'appareil agranulocutaire.

Pierret Bournoville et Carron étudient un syndrome agranulocytaire chez un enfant de six ans qui présente des hémocultures à plusieurs reprises positives au bacille pyocyanique. Cliniquement l'enfant avait de la température 39° 40°; du purpura, d'abondantes hémorragies intestinale mais *rien à la gorge*, l'examen du sang montre une leucopénie une neutropénie avec anémie et thrombopénie l'évolution fut fatale.

Sabrazes et Saric citent l'observation d'une femme de 24 ans qui fit une infection complète (hémoculture positive au staphylo. au strepto. et au perferingens) avec angine nécrotique, neutropénie avec monoblastose, monocytose agranulocytose sans anémie marquée et purpura thrombopénique ; terminée par la mort.

Lœper et Mme Løwe Lyon (in *Bull. Soc. des hop. de Paris*, du 17 janvier 1938) examinent le cas d'une jeune fille de 16 ans qui fit des phénomènes infectieux à début brusque, avec épitaxis anémie, souffle systolique méso-cardiaque puis éruption hémorragique nécrotique les hémocultures furent négatives mais on trouva en quantité importante du staphylo dans les urines. Les examens

de sang montrèrent : G.R. 1.310.000 ; G.B. 2.352 ; poly neutro 52 %. Evolution fatale.

Les syndromes agranulocytaires peuvent s'observer a la suite de vaccins anti-typhoïdique surtout ainsi que l'affirme Schur. Le malade présenté par cet auteur fit une agranulocytose pure immédiatement après l'administration de vaccin antityphique et Schur cite cinq autres cas pris dans la littérature dans lesquels le vaccin antityphique avait déterminé des réactions soit agranulocytaires soit thrombopéniques et hémorragiques soit à type de leucémie lymphoïde chronique etc... conclut à la nécessité d'être prudent avec les toxines bactériennes surtout typhiques.

Pierret, Le Marc Hadour, rapportent de leur côté un syndrome agranulocytair avec anémie grave, d'origine eberthienne probable terminé par la guérison. Il s'agit d'une jeune fille de 14 ans, sans antécédents nets, souffrant le 15 octobre 1931 de céphalée et mal de gorge ; température 40°3, point pultacé sur l'amygdale droite. Tous les autres organes sont normaux. La fièvre traîne jusqu'au 26 octobre, ce jour là, elle remonte brusquement à 39°, on fait une injection (septicémine I. V.) tout rentre dans l'ordre.

Le 6 novembre la malade revue est d'une pâleur cadavérique, température 40°. Sur les amygdales et le voile du palais apparaissent des ulcérations, rien d'autre. Une formule sanguine demandée montre le 8 novembre une absence complète des polynucléaires ; presque pas de plaquettes sanguines. Le 10 novembre surdité complète accompagnée de paralysie faciale bilatérale, l'hémoculture ne donne aucun résultat mais le séro-diagnostic montre une agglutination positive à l'Eberth au 1/100 et à 1/50 au para A. Le 15 novembre on trouve 28 % de poly. Le 17 novembre l'oreille gauche suppure abondamment. Le 18 novembre l'oreille droite suppure à son tour. Le même jour, l'examen de sang montre : G.R. 2.480.000 ; G.B. 14.000. — Le 24 novembre évidemment pétro-mastoïdien large, pus très fétide à germes banaux.

Convalescence lente. Le 15 février 1923 l'examen de sang montre : G.R. 4.950.000 ; G.B. 12.900 ; polynuetro 39 % ; lympho. 27 % ; mono. 30 %.

Dans cette observation, l'agranulocytose est associée à l'anémie et à la thrombopénie, l'évolution secondaire vers la guérison avec poussées de polynucléose témoin d'une suppuration est également intéressante si peu de temps après la quasi disparition des leucocytes. Enfin le troisième fait intéressant est l'étiologie par l'eberth (séro-diagnostic positif au 1/100.

Les infections localisées les plus diverses (phlegmons amygdaliens ou autres otites suppurées, suppuration rénale) peuvent se trouver également à l'origine d'une agranulocytose. Dans la plupart des cas, ce sont des affections aiguës ou subaiguës avec suppuration et la présence de pus au stade initial de la maladie permet d'éliminer, en raison de leurs incompatibilité évidente, la préexistence de l'agrunulocytose.

Le syndrome est très rarement pur, presque toujours associé à des troubles des globules rouges et des plaquettes.

Julius Weiss signale l'observation d'une fillette de 6 ans qui fait une ulcéro-nécrose de l'arrière gorge et un ictère au 14^e jour d'une otite. Hémoculture négative. L'examen de sang montre : G.R. 4.000.000 ; G.B. 3.000 ; poly 41 % ; mono 14 % ; lympho 45 %, les globules blancs tombent à 1.480 avec poly 1 %. Mort.

Sabrazes et Saric rapportent l'observation d'un homme de 38 ans mécanicien, présentant une angine abcédée devenue nécrotique et suivie d'une infection locale, puis d'une septicémie a strepto et a perfringens (hémocultures) Le malade présentait un syndrome d'anémie grave hyperchrome avec trombopénie et petites hémorragies ; agranulocytose monoblastose et monocytose. Evolution mortelle.

Les mêmes auteurs constatent chez un homme de 69 ans sujet à des poussées de rhino-pharyngite un syndrome avec asthénie, azotémie sans albuminurie puis état subitement fébrile, frisson, délire et mal de gorge : angine

ulcéro nécrotique polymicrobienne ; anémie hyperchrome, thrombopénie, neutropénie, le malade mourut par syncope six jours après le début de l'épisode aiguë.

Dwyer et Helwig observent chez un garçon de six ans malade depuis quatre jours une infection de l'antre droit, laquelle guérit, l'enfant sort de l'hôpital, mais est admis à nouveau 20 jours après pour angine ulcéro-nécrotique plus agranulocytose : il meurt en 12 jours.

Nobécourt décrit également à la suite d'otite l'observation d'une agranulocytose marquée uniquement par des phénomènes sanguins : neutropénie à 1% sans angine ulcéro-nécrotique.

Enfin le polymorphisme des syndromes agranulocytaires post infectieux peut s'observer non seulement dans les causes ou dans la clinique mais aussi dans l'évolution ainsi que le prouve l'observation suivante citée par Julliard (in *Archive des mal de cœur* 1935, p. 310-315) et qui permet d'entrevoir comme nous l'étudierons dans un autre chapitre la grande similitude qui existe entre l'agranulocytose d'une part et la leucémie de l'autre, et la possibilité de transformation de l'un à l'autre de ces deux grands syndromes.

Homme de 25 ans, tiraillé, hospitalisé le 23 juillet avec diagnostic : phlegmon amygdale gauche, mauvais état général. Température 39° l'affection aurait débutée quelques jours avant avec signes de rhino-pharyngite.

A l'examen : trismus, tuméfaction joue et région sous-maxillaire gauche. Phlegmon typique de l'amygdale gauche ouvert : pus abondant (propidon 4 cc.).

Malgré l'intervention la température persiste, ensemencement Loeffler le malade est évacué au service des contagieux : état toxi-infectieux grave, haleine fétide, l'examen de la gorge montre qu'une angine nécrotique s'est constituée intéressant l'amygdale, la luette, le voile du palais avec fausses membranes grisâtres s'enlevant à la pince avec large perte de substance, frottis pas d'association fuso-spirillaire ; rate palpable et percutable ; pas d'adénopathie ni d'hémorragies. Traitement : 500 cc. de

sérum anti-diphthérique plus septicémie, aucune amélioration.

Le 29 juillet : asthénie intense, température 39°5, la nécrose pharyngée s'étend malgré la médication locale. Ensemencement négatif : sang : G.R. 1.900.000 ; G.B. 16.000 ; monoblastes 63 % ; lympho 7 %, poly neutro 6 %, donc diminution considérable des poly-neutro, dont certains sont très altérés ; grand nombre de cellules embryonnaires indifférenciées.

Le 31 juillet : transfusion de 200 cc. aucun résultat. Opothérapie hépatique en intra-musculaire, aucun résultat. La nécrose pharyngée se poursuit sans régression, hémoculture négative. Les jours suivants : sans toux, ni expectoration, signes de congestion pulmonaire de la base, gauche avec épanchement pleural : la ponction exploratrice amène un liquide louche, fétide, dépourvu presque entièrement d'éléments cytologiques avec présence de formes multiples (coli pneumo, staphylo, entéro).

Le 2 août : G.R. 1.400.000 ; G.B. 6.000 ; monoblastes 61 % ; monocytes adultes 21 % ; poly neutro altérés 8 %.

Le 3 août G.B. 4.000 ;

Le 7 août G. B. 2.000.

Le 8 août : G.R. 800.000 ; G.B. 1.200 ; mort le soir.

Autopsie : pleurésie séreuse gauche, hépatisation complète du parenchyme sous jacent avec nombreux foyers de nécrose juxta-pleuraux. Grosse rate de 560 gr.

Flore microbienne abondante dans le poumon au niveau des régions nécrosées ; *pas de pus* ; très rares poly et débris cellulaires ; hyperplasie considérable du système réticulaire hépatique, splénique et ganglionnaire.

Il semble que l'on puisse éliminer d'emblée le diagnostic de leucémie aiguë, arrêtée à la phase aplastique (pas de tuméfaction ganglionnaire, d'hémorragie, leucopénie) ou celui de leucémie leucopénique dont la différenciation avec les hémopathies agranulocytaires a tout dernièrement été exposé par J. Sabrazes.

On pourrait dire agranulocytose mais il y a splénomégalie, anémie, troubles de la crase sanguine et cette agranulocytose terminale se caractérise par l'apparition des formes embryonnaires et intermédiaires du monocyte. On est amené à conclure, monoblastose, ou plus exactement, leucémie aiguë à monocytes ; cette forme étant le plus souvent aleucémique, ce qui est bien le cas présent, et comprenant monocytose, splénomégalie, trouble de la crase sanguine, anémie.

Etiologie : peut-on invoquer le bac. de Loeffler ici ? Il apparaît que l'agranulocytose s'est installée progressivement comme le témoignent les énumérations successives. L'observation de poly en voie de lyse.

Syndromes agranulocytaires et affections hépatiques

Les syndromes agranulocytaires post-infectieux ne s'observent pas uniquement à la suite de phlegmon pharyngien, d'otite ou de suppuration et Farmakidis avait dans sa classification créé un ordre spécial où il étudiait les rapports de l'agranulocytose avec les affections hépatiques.

Schaefer (in Aubertin) se demande si des lésions hépatiques préexistantes ne jouent pas un rôle dans le déterminisme de l'affection sanguine ; à l'appui de cette hypothèse Schaefer a montré qu'il existait avec une certaine fréquence des antécédents hépatiques chez les malades atteintes d'agranulocytose surtout lésion de cholécystite avec lithiase.

Pasteur, Valery, Radot, Delafontaine et Maudouheau rapportent l'observation d'une agranulocytose survenue au cours d'une crise de cholécystite et terminée par la guérison.

Mme X... 26 ans présente une angine ulcéro membraneuse, avec signes infectieux graves ; en même temps elle se plaint de douleurs abdominales, vomissements bilieux, diarrhée, température. Examen de gorge : spirilles pas de bacilles diphtériques la numération montre de l'anémie et une leucopénie avec : G.B. 2.000 au mmc. hypogranulocyte, poly neutro 2 %, hémoculture négative.

Etat grave deux semaines avec accentuation de l'anémie, et persistance de l'hypogranulocytose ; on pratique deux transfusions sanguines et abcès de fixation qui se développe ; on assiste à un relèvement rapide du taux des hématies et des poly : guérison.

Peu après on observe une crise de cholécystite sans retour de l'hypogranulocytose. A son tour Pellegrini étudie le cas d'un malade ayant présenté un syndrome agranulocytaire, à la suite d'une hépatie hypertrophique infectieuse avec splénomégalie. Le malade était depuis un an atteint d'ictère infectieux avec hépato splénomégalie et formule sanguine presque normale quand il présente brusquement : température, stomatite ulcéro nécrotique, anémie et finalement agranulocytose avec poly neutro 4 % ; monocytes 95 %. Biopsie de moëlle osseuse par ponction sternale : hyperplasie de la série mononucléée (normoblastes et monocytes) et au contraire absence d'éléments granulocytaires. Evolution rapide vers la mort.

Une infection des voies biliaires peut donc être à l'origine d'un syndrome agranulocytaire qu'il s'agisse de cholécystite infectieuse ou calculeuse, mais nous pensons avec M. Aubertin que la fréquence de telles observations est encore trop restreinte pour que l'on puisse tirer des conclusions valables.

De nombreux faits de transition très difficiles à classer montrent la possibilité de syndromes agranulocytaires au cours d'une hérédo-syphilis. Telle que, par exemple,

l'observation de Felsenfeld : chez une enfant hérédo-syphilitique, existence d'une angine catarrhale, fébrile, sans nécrose sur les amygdales. Mais l'examen de sang pratiqué montre l'existence d'une leucopénie avec 81,5 % de lympho, 12 % de mono et 6 % de poly neutro par conséquent une agranulocytose sanguine.

Observation Millischer : militaire qui au cours d'accès palustre a vu sa formule sanguine changer progressivement. Leucopénie à 2.000 suppression des cellules blanches granuleuses, tandis que des phénomènes nécrotiques bucco-pharyngés, s'acheminant graduellement vers la nécrose, emportaient le malade.

Quelle a été ici la part étiologique du paludisme dans le syndrome agranulocytaire ? Celle-ci est bien difficile à préciser il n'en demeure pas moins vrai que le paludisme fait partie des infections s'accompagnant de leucopénie avec nucléose et granulopénie.

On ne peut guère rendre la quinine responsable, mais il n'est pas interdit de penser que l'infection palustre paralyse, sidère, tout au moins pour un temps les souches génératrices des leucocytes granuleux.

Observation Pean (*de Beyrouth*). M. E... 30 ans ancien paludéen sans splénomégalie actuelle. Début le 9 novembre, état grippal, traitement classique, aucune amélioration, température buccale 40°, courbature, catarrhe rhino-pharyngé avec amygdalite diffuse érythémateuse ; hospitalisé le lendemain soir : asthénie très intense, répond à peine aux questions, ne peut s'asseoir qu'au prix d'un très grand effort. Le 11 novembre abattement extrême : examen de l'appareil digestif : langue uniformément blanche, humide, l'angine est devenue pseudo-membraneuse le matin, avec une légère ulcération à tendance quelque peu nécrotique, surtout notable sur

le pilier et l'amygdale gauche, dysphagie nulle, adéno-pathie nulle, foie normal, les autres examens sont négatifs.

Recherche des hématozoaires à la suite d'un accès nocturne survenu dans la nuit du 10 au 11 (température, frisson, sudation, état lypothimique) pas d'hématozoaire, mais leucopénie intense et énorme hypogranulocytose. Poly 9 % ; lympho 42 % ; mono 52 % ; le lendemain nouvel examen : G.R. 4.300.000 ; G.B. 15.000 ; poly 3 % ; métamyelocyte 4 % ; lympho 22 % ; mono 71 %.

Le lendemain (défervescence à 38°), poly 22 %, lympho 28 % ; mono 42 %, mais la leucopénie est toujours marquée, le même jour l'état infectieux est amélioré seule subsiste une asthénie massive. L'état des muqueuses, de la bouche et du pharynx évoluant, non pas sous la forme classique de phénomènes nécrotiques évoluant vers l'angine ulcéro-gangréneuse, mais, tout de même vers un stade de vésico pustule limitées aux piliers, au voile du palais, à la face interne des joues, *rien ailleurs*. On pratique un examen de sang après chasse adrénalinique ; 1/4 d'heure après l'injection sous-cutanée de 1 mgr. d'adrénaline, on constate : poly 27 % ; lympho 19 % ; mono 45 %, la chasse a porté les G.B. de 1.000 à 4.500, mais cette poussée n'a pas semblé se faire à la faveur des cellules granuleuses. Des examens successifs de sang montrent :

G.R.	G.B.	Poly	Lympho	Mono
4.200.000	2.000	40 %	38 %	21 %
4.500.000	3.500	46 %	18 %	33 %
4.500.000	3.000	59 %	20 %	19 %
4.400.000	5.000	65 %	21 %	25 %
4.800.000	5.500	60 %	13 %	25 %

Les signes infectieux ont rétrogradés, en même temps que l'état bucco-pharyngé, sous l'action combinée des nucléotides pentosiques et des cachets de moëlle osseuse.

Le syndrome s'est ici montré sous le masque d'un infectieux banal, seul l'asthénie très profonde retenait

l'attention (comme dans le cas de Reyhe) les éléments bucco-pharyngés sont peu intenses l'angine ne s'est manifestée que le troisième jour. a toujours eu un caractère ulcéreux, peu intense, avec limitation nette à quelques régions de l'amygdale et des piliers ; pas d'ictère, pas d'adénopathie faisant penser à une angine à mono. Le sang a la période de début, ne présente pas de leucopénie, mais une leucocytose à 15.000, c'est sur cet état infectieux que s'est constitué le syndrome agranulocytaire, mais il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un ancien paludéen. Quel est ici la part du paludisme dans la genèse du syndrome.

Enfin l'agranulocytose peut s'associer à des états lymphadéniques tantôt avec une hyperplasie granulomateuse tantôt avec une prolifération métaplasique de type leucémique, tantôt avec une réaction sanguine et médullaire embryonnaire myeloblastique ou leucoblastique.

Syndrome agranulocytaire et lymphogranulomatose.

Observation de Jaffe : femme de 36 ans présentant des adénopathies cervicales depuis quelques années dont quelques unes extirpées. Consulte pour malaise et asthénie marquée. A l'examen du sang on trouve : G.R. normaux, G.B. 1.000, poly 1 %, lympho 89 %, mono 10 % puis un abcès anal se développe intervention à la suite de laquelle la formule sanguine se modifie : 3.900 ; G.B. avec poly 54 %. Deux mois après on constate un ictère avec température asthénie lésions ulcéro-nécrotiques bucco-pharyngées leucopénie à 800, disparition totale des poly et mort.

Dans l'observation Pilkington l'agranulocytose a compliqué une maladie de Hodgkin il s'agissait d'une fillette de 7 ans qui présenta une rougeole puis une maladie de

Hodgkin l'agranulocytose fut mise sur le compte de l'emploi intensif et prolongé des irradiations mais la maladie de Hodgkin n'est-elle pas responsable en partie de ce syndrome agranulocytaire.

En résumé les syndromes agranulocytaires post-infectieux dont l'existence est indiscutable diffèrent de la maladie de Schultz : 1^o par leur étiologie connue.

Mais cette étiologie est différente chez l'adulte où ils surviennent plutôt après les infections septicémiques, de celle de l'enfant où les syndromes se rattachent presque toujours à une infection localisée rhino-pharyngée ou oculotique.

Ils diffèreront également par leur clinique : le début étant le plus souvent progressif, et l'évolution marquée fréquemment par un retentissement ganglionnaire et splénique. L'asthénie n'est pas toujours signalée et est moins brutale, moins sidérante, que dans l'agranulocytose de Schultz.

Enfin l'hématologie montrera de même que dans les formes infantiles l'association fréquente des troubles de la série rouge et des plaquettes.

L'évolution elle-même est souvent différente de celle de l'agranulocytose primitive : le pourcentage de guérison est plus fréquent et on assiste également à une transformation leucémique. Mais, n'est-ce pas d'emblée une leucémie évoluant sous le masque d'une agranulocytose la ponction sternale, seule, le montrera.

SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES TOXIQUES

Les syndromes agranulocytaires toxiques sont parmi les plus fréquents. Un grand nombre de causes peuvent être à leur origine.

Amidopyrine, gardénal, benzol, arsenics trivalents, sels d'or, bismuth, dinitro-phénol, hirudine, sérum d'anguille, vaccin anti-typhique, thorium X, rayons X, etc...

L'agranulocytose médicamenteuse est donc d'après cet énoncé la plus fréquente des agranulocytoses toxiques et elle est peut-être la plus fréquente de toutes les agranulocytoses ; elle doit être bien connue du praticien qui manie couramment le novar et les sels d'or (Aubertin).

Cliniquement l'agranulocytose toxique ressemble à la maladie de Schultz (début avec température élevée, signes généraux graves d'emblée, ulcération nécrotiques de la gorge ou de la bouche, aucune lésion viscérale, hémoculture négative ; sang : G.B. souvent au dessous de 1.000, poly 10 % et moins encore. Accessoirement, chute des G.R. et troubles de la coagulation. Pas de formes anormales. Pas de syndromes leucémiques. Mais l'issue fatale n'est plus la règle et la transfusion ainsi que les nucléotides guérissent fréquemment l'agranulocytose. Médicamenteuse d'où nécessité d'un diagnostic précoce.

1^o Syndromes agranulocytaires toxiques par l'amidopyrine

L'amidopyrine est de tous les médicaments, par le fait de son emploi quotidien en médecine celui qui a déterminé le plus grand nombre d'observations de syndromes agranulocytaires. Ceux-ci peuvent s'observer à la suite d'ingestion très faible de la drogue (Beckman le signale après ingestion de 0 gr. 30 chez une femme, laquelle fait plus tard une récidue violente à l'absorption d'un seul cachet ; cette récidue se terminant elle aussi par la guérison).

E. Von Bayer signale également une observation très intéressante : femme de 27 ans ayant eu, à l'âge de 18 ans, une adénite axillaire suppurée, traitée pendant sept semaines au pyramidon. A 26 ans : douleurs abdominales que l'on traite par des suppositoires au pyramidon ; une heure après l'administration du premier : elle se plaint de frissons, température, vomissements de sang. Un second a les mêmes effets. L'examen de sang montre : G.R. 5.000.000 ; G.B. 1.400 ; poly 7% on arrête le médicament et quelques jours après, les G.B. sont à 6.300 par mmc.

Huit mois plus tard, sans administration d'aucun médicament, brusquement la malade est prise d'un frisson intense, épistaxis incoercible, température, asthénie intense, tension effondrée, douleurs dans la gorge : sang : 1.000 G. B. dont 1% de poly (ceci persiste 4 heures) depuis lors, on observe une nouvelle crise à la suite d'extraction dentaire ; guérison spontanée.

L'auteur conclut à l'existence d'une sensibilisation.

Holten qui lui aussi a observé de nombreux cas de syndromes agranulocytaires par l'amidopyrine attribue cette granulopénie et les phénomènes cliniques qui l'ac-

compagnent à un véritable phénomène d'Arthus médullaire, mais l'auteur n'a pas pu reproduire la maladie chez l'animal, ni la transmettre d'un sujet atteint à un autre sujet sain.

Dans d'autres cas la sensibilisation est difficilement admissible, car ceux-ci se produisent lorsque le malade pour un traitement quelconque a absorbé d'importantes quantités d'amidopyrine et il semble qu'on doive discuter, avec plus de raison, la possibilité d'une intoxication : ainsi l'observation de W. Ruther concernant un homme de 58 ans qui souffrant de rhumatisme reçut pendant 22 jours et deux fois par jour un gramme de pyramidon. Les rhumatismes diminuèrent mais il apparut une angine ulcéro nécrotique avec 1.600 G.B. dont 7% de poly. L'état s'aggravant rapidement sans que la cessation des médicaments et les transfusions répétées n'aient pu sauver le malade.

Broader signale également un cas d'agranulocytose. Chez une femme de 63 ans qui dans le courant des 18 derniers mois avait pris 50 gr. d'amidopyrine et qui fit une angine ulcéro nécrotique plus agranulocytose. Les traitements tentés et en particulier le traitement par le foie se montrèrent sans effet.

Mellbye signale deux cas survenus à la suite d'amidopyrine chez deux femmes de 55 ans et 42 ans où le traitement par injection parentérales d'extrait hépatique a guéri les malades.

Roch et Naville signalent un cas de syndrome agranulocytaire récidivant à la suite de pyramidon : femme de 27 ans ancienne basedovienne qui a eu une angine sévère avec température, après l'ingestion de 5 gr. 40 de pyramidon, répartie en 15 à 20 jours. A l'examen de sang la

leucopénie atteint 800 puis 500 G.B. puis au cours de la défervescence les G.B. remontent à 1.300 puis à 6.300. A la suite de cela l'état est normal pendant trois semaines sauf une gingivite nécrotique 21 jours après on constate température, G.B. 2.200 ; poly 1 à 2%, on pratique des transfusions qui sont suivies de : défervescence et hyperleucocytose ; 15 jours après apparaît une nouvelle angine nécrotique bi-latérale température et agranulocytose, suivi d'une troisième défervescence et de guérison. Le total des transfusions a atteint 8 litres en 32 séances.

Outre ces observations d'autres prises au hasard dans la littérature montrent l'extrême fréquence des cas d'agranulocytose secondaires dus à l'amidopyrine.

O. Moltke signale au Danemark en 1934, 41 cas de ce genre et conclut « on constate un parallélisme entre l'âge des malades présentant un syndrome agranulocytaire et celui des malades ayant de l'achylie ». L'auteur signale entre autres le cas d'un malade qui a supporté l'amidopyrine à un moment où il y avait chez lui un suc gastrique normal, et qui deux ans plus tard fit un syndrome agranulocytaire après traitement par l'amidopyrine à un moment où il avait achylie.

Benestadt décrit trois cas chez des femmes de 50 à 58 ans dans tous les cas il y a l'amidopyrine dans les antécédents et malgré le traitement par de fortes doses d'extrait hépatique, tous les cas se sont terminés par la mort.

A. Tillich signale un cas intéressant : une femme de 26 ans qui atteinte de rhumatismes prit 2 gr. de pyramidon par jour pendant trois jours brusquement un syndrome toxi-infectieux éclata. Signes généraux très intenses, asthénie, chute de la tension : sang : G.B. 3.500, l'arrêt du pyramidon coïncidant avec une sédation de tous ces signes (G.B. 9.000) et ceci, plusieurs fois, à aucun

moment, il n'y a eu diminution de la proportion des granulocytes du sang.

En résumé il découle de ces quelques observations que :

1° l'amidopyrine est parmi les causes les plus fréquentes des syndromes agranulocytaires.

2° ces syndromes peuvent s'observer soit à la suite de très petite ou très importante quantité du médicament, lequel peut donc, soit réaliser une intoxication, soit une réaction anaphylactique ou allergique à la suite d'une certaine prédisposition d'une hypersensibilité individuelle.

3° l'amidopyrine peut déterminer des syndromes agranulocytaires à rechutes (Obs. de Roch-Naville).

4° Moltke donne une indication intéressante sur la possibilité d'un rapport entre un syndrome agranulocyttaire d'étiologie moïdopyrine et un certain degré d'achylie gastrique malheureusement on ne retrouve pas ailleurs d'observations permettant d'étayer l'opinion de cet auteur.

5° les syndromes agranulocytaires suite d'absorption d'amidopyrine ne sont pas obligatoirement mortels, mais il arrive des cas nombreux où ni la suppression des médicaments ni les transfusions ni les injections d'extrait hépatique ne donnent de résultats.

6° il semblerait que le syndrome agranulocyttaire se produisant après l'absorption de petites quantités d'amidopyrine (Beckman, Von Bayer, Holten) soit de pronostic beaucoup moins grave que celui observé après l'absorption de grandes quantités (Ruther, Broader).

7° dans de nombreux cas, le tableau d'agranulocytose peut cliniquement n'être constitué que par des signes généraux sans lésions ulcéro-nécrotiques bucco-pharyngées.

8° enfin dans certains cas (Tillich) il peut même y avoir leucopénie sans granulopénie, donc syndrome clinique se rapprochant de l'agranulocytose et, qui, en réalité, n'en est pas une.

2° **Syndromes agranulocytaires par le gardénal**

Signalé beaucoup moins souvent que l'amidopyrine à laquelle il est fréquemment associé, le gardénal peut déterminer à lui seul des accidents agranulocytaires.

Là encore la question se pose au sujet de la sensibilisation anaphylactique et de l'intoxication.

Parmi les observations citons celle de Wheelihan concernant une fille de 9 ans soignée pour tic musculaire (lésions cérébrales à la naissance avec athétose) et qui subissait un traitement avec : gardénal 9 ctg. par jour, 20 jours par mois plus arsénite de potasse.

L'enfant avait déjà absorbé du gardénal en dose indéterminée quand elle fit un syndrome agranulocyttaire clinique et hématologique intense se terminant par la mort.

Le plus souvent le gardénal est associé au pyramidon. Randall publie un cas, chez une femme de 25 ans de granulopénie aiguë consécutive à l'emploi de barbiturale et d'amidopyrine terminé par la guérison.

Plum Preben signale 6 cas de mort à la suite de la médication avec amidopyrine plus acide diallylbarbiturique. Cliniquement et hématologiquement c'est une agranulocytose avec début brutal, signes généraux graves, asthénie, angine ulcéro-nécrotique, leucopénie et disparition des poly.

Par contre Hansen. Niels insiste sur le fait qu'à la station radiologique d'Odense (Danemark) on a administré largement à des cancéreux de l'amidopyrine et de l'acide diallylbarbiturique à doses fortes, comme calmant pendant de longues périodes sans qu'on ait jamais observé de syndromes agranulocytaires.

La conclusion de ces observations est assez délicate il semble que le gardénal, soit, associé à l'amidopyrine puisse déterminer l'agranulocytose typique cliniquement et hématologiquement, mais il est évident que l'opinion de Hansen Niels, absolument négative, pèse d'un poids très lourd contre cette première impression. Si donc le gardénal peut être cause de syndromes agranulocytaires, cela semble être l'exception.

3° Les syndromes agranulocytaires d'origine benzolique ont été signalés depuis longtemps (Sabrazes, Launois, Lévy, Bruhl).

MM. Aubertin et Lévy en 1919 écrivent « l'intoxication benzolique détermine une baisse leucocytaire précoce aboutissant à une leucopénie considérable qui porte sur les granulocytes avec une prédominance remarquable. Toujours il y a en même temps un syndrome anémique et purpurique ».

Lignac souligne à son tour le rôle de la benzine et l'importance d'une part : de la dose et de la durée de l'action ; d'autre part : la constitution de l'organisme et l'auteur confirme par de nombreuses expériences faites sur des souris mâles.

Kracke et Parker signalent 11 cas de cette étiologie où l'apparition clinique était précédée de l'ingestion prolon-

gée ou intensive de médicaments de ce groupe insistant sur la grande fréquence chez les infirmiers et les médecins il est probable disent-ils, que les sujets ayant fait un syndrome agranulocytaire avaient auparavant la moëlle osseuse affaiblie de façon congénitale ou acquise.

Marchal-Maurel et Porge in *Le Sang* 1937 communiquent une observation particulièrement intéressante syndrome agranulocytaire avec nécrose du maxillaire supérieur par intoxication benzenique professionnelle.

Observation. — Héliogreveur de 36 ans. Début de la maladie fin novembre 1936. Température 39°, 40°, asténie très intense angine érythémateuse puis stomatite avec petite escharre de la voûte palatine au niveau de la première grosse molaire supérieure gauche.

Diagnostic : accident dentaire ; les signes locaux et généraux s'accroissent de plus en plus ; ulcère nécrose de plus en plus étendue on pense à une septicémie d'origine dentaire. L'hémoculture est négative, septicémie : aucun résultat.

Le 15 décembre examen : nécrose *étendue* du maxillaire supérieur avec sphacèle. L'agranulocytose est vérifiée par l'examen du sang.

Le 16 décembre exérèse chirurgicale du maxillaire supérieur.

Le 19 décembre extension locale du processus gangreneux.

Transfusions sanguines répétées. Mort le 24 décembre. Jamais il n'y a eu aucun ganglions, ni grosse rate, pas de syndrome neuro-anémique.

Sang :

Dates	G.R.	G.B.	Poly.
16 décembre	2.228.000	725	22 %
19 décembre	1.692.000	500	40 %
21 décembre	2.220.000	1.600	18 %

La longueur même de l'intoxication chronique par les vapeurs benzoliques expliquait l'absence de prédisposition apparente chez cet homme qui d'autre part ne présentait aucun stigmate d'éthylisme.

Chose intéressante : outre la prépondérance du syndrome agranulocytaire : 20 % de poly ; 500 G.B. ; par mmc. expliquant l'énorme nécrose du maxillaire supérieur et les dégâts de la muqueuse buccale. Il semble qu'on doive incriminer aussi une légère réaction myéloïde (4 % cellules souches, 13 % de myelocytes ainsi que les constatations histologiques au niveau de la rate et du ganglion lors de la vérification anatomique).

Les auteurs concluent en pensant que les lésions de l'agranulocytose et de l'aleucie ne s'opposent pas absolument aux altérations prolifératrices de la leucémie aiguë : ce qui a été signalé d'autre part par MM. Merklen et Israel qui ont assisté à une ébauche de réaction myéloïde dans cinq cas signalés par eux. Les altérations des granulocytes par intoxications professionnelle s'observaient dans la plupart des cas chez des femmes travaillant dans l'industrie du caoutchouc.

Ceci pose un problème important de médecine légale : puisque l'héliogravure dans certaines conditions expose aux hémopathies benzoliques, il serait peut-être souhaitable de renforcer les mesures prophylactiques déjà existantes et d'exiger un examen de sang périodique pour les artisans de cette profession ainsi que pour ceux de toutes les professions utilisant le benzol ou ses dérivés.

4° A côté des syndromes agranulocytaires dus uniquement au benzol que ce soit par intoxication médicamenteuse ou professionnelle, il en existe de non moins

fréquentes dus soit à l'association benzol-arsénic soit à l'arsénic seul (Aubertin).

Les accidents sont généralement tardifs (soit à la fin de la première série soit ultérieurement).

Dans presque tous les cas d'agranulocytose par arsénobenzol (traitement antisyphilitique par exemple) les accidents sanguins ont été précédés par des signes de stomatite ou d'angine d'allure banale. Celles-ci présentant ultérieurement les caractères ulcéro-nécrotiques classiques.

Les observations tant au point de vue classique qu'hématologique sont typiques par exemple l'observation de M. Aubertin (in *Archives maladie de cœur* 1928) observation résumée que nous signalons à titre purement documentaire, étant donné le grand nombre d'observations publiées sur les arsénobenzols.

K. Joseph 28 ans : présente agranulocytose sanguine manifeste thrombopénie et lésions ulcéro-nécrotiques bucco-pharyngées ainsi qu'un état général grave avec purpura, hémorragie des muqueuses et anémie grave. Mort 47 jours après le début clinique entre autres examens, une numération faite 21 jours après l'entrée à l'hôpital avait montré : 1.780.000 G.R. ; 1.000 G.B ; 3 % de poly.

Dodd et Wickinson signalent le cas d'une fillette de 11 ans traitée par le sulfar. Guthlein celui d'un enfant de 5 ans montrant que là aussi le syndrome peut se voir à tous les âges.

L'observation de Corelli (*Hoématologica*, vol. 17) montre un cas typique d'agranulocytose sans anémie ni thrombopénie, avec angine, signes généraux extrêmement intenses et staphylocaccémie survenue chez un

syphilitique récent pendant la 1^{re} série de novar et guéri par la thérapie hépatique parentérale. Pendant la reprise leucocytaire, il se forme à plusieurs reprises des foyers purulents.

Dans cette observation le syndrome agranulocytaire est pur sans autres modifications des autres éléments du sang (G.R. plaquettes)

Benhamou (d'Alger) remarque que les accidents agranulocytaires à la suite de thérapie par les arsenicaux pentavalents sont exceptionnels. A l'appui de cette thèse, Alexandrescu sur 40 cas relève 35 cas après novar et un après acétylarsan.

Les accidents par les arsenicaux pentavalents peuvent s'observer du reste à différents moments du traitement.

Dodd et Wilkinson signalent chez une négresse de 11 ans syphilitique et traitée au sulfarsénil aux doses habituelles, un malaise à la 3^e injection la 4^e déterminant une intoxication mortelle. Le sulfar. ne s'est attaqué qu'à la série blanche il n'y a aucune réaction du côté de la série rouge.

Pettit in (Thèse Patte, Paris 35) cite l'observation d'une fillette de 12 ans dont le père est syphilitique et qui est traitée par l'acétylarsan. L'intoxication a débutée un mois après la dernière piqûre de la 1^{er} série. L'agranulocytose est noyée au milieu d'un syndrome hémorragique dont meurt l'enfant car l'agranulocytose s'améliorait (poly 46 %).

Césari n'a par contre jamais observé d'agranulocytose dans 500 à 600 P.G. traitées par le stovarsol sodique (*Bull. Soc. Hôp.* Paris, 8 février 37).

5° Parmi les autres thérapies anti-syphilitiques génératrices d'agranulocytose on a cité le bismuth qui déter-

mine cependant un syndrome agranulocytaire beaucoup moins souvent que les arsenicaux.

L'observation suivante par Massias et Phan Huy Quat (in *le sang*, 1938, p. 363-368) confirme leurs existences : (*Obs. résumée*). Garçon annamite 19 ans traité par le bismuth pour syphilis datant de trois mois et ayant déjà reçu six injections de bivatol est hospitalisé le 23 juin 1937 pour état fébrile et lypothimies datant de la veille ; le malade depuis quatre jours a de la température des vomissements, de la dysphagie. A l'examen : le faciès est terreux, l'adynamie extrême, la température à 39°6, les amygdales tuméfiées, rouge vif on constate une ulcération nécrotique d'odeur fétide sur le pilier antérieur droit. Aucune adénopathie, rate normale, pas d'hémorragies.

Laboratoire :

1) Sang : absence totale de poly neutro et éosino. ; lympho. 49 mono 51.

2) Au niveau de l'ulcération pharyngée, purée de microbes divers, aucun polynucléaires.

3) hémoculture négative.

(le malade est traité par les vitamines A.B.C. nous y reviendrons en examinant le traitement de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires) et sort de l'hôpital guéri le 5 février.

6° Les syndromes agranulocytaires à la suite de la chrysothérapie ont été souvent signalés.

La première observation est celle de Jacob et Douady constatant l'existence d'un syndrome agranulocytaire total (ulcéro-nécrose, bucco-pharyngée, syndromes toxico-infectieux grave, fièvre, leucopénie, avec neutropénie) à la suite d'injections de crisalbine.

Chabaud Ginsbourg et Briand signalent qu'au cours d'une tuberculose pulmonaire à évolution sévère chez

une femme, maladie pour laquelle le traitement aurique avait été institué; on constate après des injections de crisalbine dont le total atteignait 0 gr. 50 de sels d'or, un syndrome érythrodermique, puis un syndrome de Schultz, avec granulopénie, terminé par la mort de la malade.

Hedfeldt observe chez trois femmes de 20 à 30 ans, traitées par des sels d'or a petite dose (polyarthrite chronique) une granulopénie prononcée, et, dans deux cas, des signes généraux graves.

Les trois cas guérissent.

Olsen H. Arvad signale un syndrome agranulocytaire qui réapparaît et se développe dans des conditions différentes chez le même malade.

Observation d'un homme de 28 ans qui en 1928 fait une agranulocytose typique, après l'usage, pendant quelques temps, d'amidopyrine; fut guéri en quelques semaines, eut une récurrence en rapport avec une petite ingestion d'amidopyrine; et, *deux ans plus tard*, à l'occasion d'un traitement par cinq injections de sanochrysine pour tuberculose pulmonaire récente, fit, dix jours après ces injections, une récurrence intense clinique et hématologique (disparition totale de tous les granulocytes du sang); le malade guérit au bout de quelques mois.

M. Achard (in thèse Patte) cite également une observation d'agranulocytose aurique avec stomatite ulcéro-nécrotique très intense :

Femme, 47 ans, hospitalisée le 14 décembre 1933, traitée depuis 1930 par l'allochrysine pour tuberculose pulmonaire et actuellement malade depuis le 1^{er} décembre : asthénie, état grippal; le 6 décembre température à 40°, stomatite avec dysphagie intense, épitaxis, diarrhée.

A l'examen (14 décembre) asthénie intense, température

à 39°5, dyspnée, pouls rapide et faible, stomatite intense ulcéro nécrotique, putrilagineuse, intéressant le voile du palais, le dos de la langue, les lèvres, les joues ; lésions non hémorragiques, ni fétides, pas de jetage, pas d'adénopathie, diarrhée incessante, anite ulcéreuse, la rate et le foie sont à peu près normaux, on note un souffle systolique méso-cardiaque ; aux poumons signes peu considérables de bacilliose. Le lendemain mort.

Les examens du sang montrent :

	le 14-12-33	le 15-12-33
Globules rouges	1.795.000	1.440.000
Globules blancs	1.000	600
Poly neutro	20 %	0 %
Poly éosino	0 %	2 %
Lymphocytes	30 %	0 %
Monocytes	50 %	90 %
Formes de transition et ambryonnaire		8 %

7° *Le dinitro-phénol* est également responsable de quelques syndromes agranulocytaires, peut être moins nombreux car ils ont été moins fréquemment étudiés.

Goldman et Haber (*Am. jour. of méd. assoc.* 26 décembre 36) signalent l'observation d'une femme de 120 kgr. (ayant pris tous les jours 97 mgr. 5, pendant 40 jours) qui fit une agranulocytose complète sans anémie ni hémorragies et dont la terminaison fut fatale en quatre jours malgré les nucléotides.

Immermann et Immermann signalent deux cas intéressants :

1° Observation : femme 35 ans, prend, en vue de maigrir, de 0 gr. 1 à 0 gr. 2 de dinitrophénol par jour pendant un an, par cures intermittentes et présente une angine ulcéro nécrotique, plus tableau sanguin d'une anémie, plus aleucie hémorragique, évolution

compliquée par abcès du poumon qui guérit rapidement. Guérison en un mois par nucléotides.

2° observation : femme 48 ans absorbe 0 gr. 4 de dinitra pendant une semaine et 1 gr. 2 pendant 4 semaines (poids 102 kgr.) fait une agranulocytose pure qui guérit en 5 jours par nucléotides. Il semble donc que la nocivité du dinitrophénol ait tendance à s'exercer sur les globules blancs et électivement sur les granulocytes même aux doses réputées non toxiques.

8° Les sulfamides

Cette étiologie a été signalée en Angleterre par Young et Model en France par Touraine qui publie l'observation suivante : G.M... jeune homme de 19 ans atteint de deux chancres syphilitiques avec uréthrite blénnorhagique aiguë soignée au septoplax dès le 17 novembre 37. Après 30 gr. de médicament, il se sent fatigué, présente quelques éléments éruptifs sur les avants-bras, 38°2 de température, quelques douleurs d'angine, puis tous ces symptômes s'atténuent et peu à peu il reprend le traitement à la cadence normale.

Le 25 novembre on l'hospitalise pour asthénie et mal de gorge intenses. Le 2 décembre la température monte à 40° le malade est très pâle et prostré ; les deux amygdales surtout la droite présentent une ulcération allongée recouverte d'une fausse membrane grisâtre, la muqueuse voisine est très rouge et œdématiée, l'haleine est fétide les ganglions sont normaux, la rate percutable mais non palpable, il n'y a aucune hémorragie. Le 3 décembre l'examen de sang pratiqué montre : G.R. 4.400.000 ; G.B. 1.000 ; lympho. 60% ; mono. 40% *aucun poly.*

Le traitement consiste en : collutoire, solu-camphre, adrénaline, sérum glucosé sous-cutané, injections d'extraits hépatiques, transfusion sanguine quotidienne,

nucléotides l'évolution se fait vers une amélioration rapide.

Les différentes numérations pratiquées avaient montré :

	G.B.	poly	Lympho	Mono
le 4 décembre		1 %		
le 6 décembre	3.200	53 %	32 %	15 %
le 7 décembre	5.400	72 %	5 %	23 %
le 8 décembre	11.600	75 %	8 %	17 %

Johnston publie également deux cas (chez deux femmes de 23 ans et 33 ans) soignées par le prontosil : comprimés et injections intra-musculaires ; pour infection purpurale a strepto. hémolytique mais en insistant sur la grande rareté du fait.

« Ce sont dit-il les deux seuls cas observés sur 233 malades traités dans le même hôpital avec des doses de 20 gr. et plus de sulfamide ». Cependant il semble que les sulfamides soient moins anodins qu'on ne pourrait le penser et, qu'ils aient à leur actif, une part faible, mais nette dans l'étiologie de l'agranulocytose.

9° *Les rayons X* peuvent également être cause de tels syndromes ; ceux-ci à dose convenable produisent de la leucopénie (d'où leur emploi dans le traitement des leucémies). Plusieurs observations illustrent ce fait.

Mis Lowett cite le cas d'un malade opéré de carcinome de la prostate traité ultérieurement par les rayons X et le radium brusquement le chiffre des G.B. tombe à 200 par mmc. avec 4 % de polynucléaires. Avant la mort se développe une angine nécrotique.

Decastello signale à la fin d'un traitement par les rayons X un purpura hémorragique avec disparition des granulocytes du sang et de la moëlle.

Von Bonsdorff observe un cas d'angine agranulocytaire due à la radiothérapie employée comme traitement pour une polyarthrite.

Nous reverrons du reste en étudiant les leucémies aiguës, l'action des rayons X comme facteur d'agranulocytose en rapportant en particulier, l'observation de Fiessinger et Boudin au sujet d'une leucémie lymphoïde ayant évoluée, après traitement radiothérapique, vers une agranulocytose avec anémie et thrombopénie.

Nous voyons donc à la fin de cette étude la très grande importance des syndromes agranulocytaires et leurs extrême fréquence par rapport à l'agranulocytose pure de Schultz. Là encore nous assistons à quelques variantes cliniques et hématologiques, mais le signe clinique fondamental : la lésion ulcéro-nécrotique se retrouve presque toujours.

L'hématologie présente le caractère complexe que nous avons déjà étudié surtout chez l'enfant avec leucopénie, neutropénie, troubles hémorragiques et anémie.

Mais nous ne voulons pas terminer cette étude sans citer quelques phénomènes aberrants de l'agranulocytose.

Ceux-ci ressemblant cliniquement d'une façon absolue aux syndromes agranulocytaires avec ulcéro-nécrose, bucco-pharyngée, asthénie et signes généraux intenses, en différent par la seule hématologie.

Si nous retrouvons la leucopénie et l'absence d'éléments jeunes, les différentes cellules (poly, lympho. mono.) sont en pourcentage normal. Nous avons du reste déjà vu dans les syndromes agranulocytaires toxiques à la suite d'amydopirine le cas de Tillich qui est exactement superposable aux formes que nous citons ci-dessous.

Les trois observations ont été rapportées par Rosenthal et Kugel.

1) I. K... femme, 52 ans, mariée, consulte le 19 décembre 1928, pour douleurs persistantes, irrégulières, siégeant à l'épigastre devenant plus intenses au moment des repas. Le syndrome douloureux étant attribué par la malade aux suites d'une opération abdominale, faite 11 ans auparavant; de temps en temps, elle souffre de nausées très intenses sans vomissements. A l'examen le sujet est bien développé, la bouche, la gorge, le cœur, le foie, la rate sont normaux, l'examen des sang donne comme résultats : G.R. 4.000.000 ; G.B. 4.500 ; poly neutro 55 %.

On pratique une laparotomie exploratrice montrant un diverticule sur la paroi postérieure du duodénum. A la suite de l'opération : température de 101,4 F. persistant deux semaines.

Huit jours après l'opération, la malade se plaint de violent mal de gorge, la langue est chargée ; les ulcérations extensives sont trouvées, non seulement sur la langue, mais aussi sur les amygdales et piliers, ulcérations recouvertes par des membranes jaunâtres peu adhérentes ; pas de bacilles diphtériques ; les frottis montrent de nombreux strepto-bacilles, mais pas de spirilles. La malade devient de plus en plus asthénisée, et, l'évolution ne répondant pas à ce que l'on attendait du traitement local, on pratique une transfusion de 500 cc., trois jours après. Devant l'augmentation de l'asthénie, la température, et la nécrose oropharyngée on pense à une angine agranulocytaire. L'image sanguine allait bien avec ce diagnostic, à l'exception de la numération, où il y avait une relative augmentation dans le pourcentage des neutrophiles non segmentés associée à une leucopénie intense.

Les poly-neutro segmentés ou non, présentaient des changements toxiques très intenses dans le cytoplasme, consistant dans l'apparition de granulations et de vacuolles.

Tableau des numérations :

	5-1-1929	6-1-1929	7-1-1929
Globules rouges	3.400.000	3.800.000	4.000.000
Globules blancs	2.200	900	1.000
Poly non segment.	52 %	64 %	44 %
Poly segment.	5 %	2 %	5 %
Lympho.	35 %	26 %	40 %
Mono.	4 %	4 %	7 %
Plaquettes	450.000	430.000	240.000

Observation II : femme 62 ans admise à l'hôpital avec diagnostic angine agranulocytaire.

Six jours avant l'admission, douleurs abdominales, diarrhée, température, asthénie progressive, angine avec dysphagie. Gonflement du cou et de la parotide.

A l'examen : stupeur du malade. Plusieurs lésions ressemblant à des pustules, s'observaient sur la peau ; la bouche était sèche, rouge, une large ulcération nécrotique s'observait sur les piliers et la paroi postérieure du pharynx. L'évolution clinique faisait penser à l'angine agranulocytaire. L'examen du sang cependant montrait : G.B. 1.300 avec 49 % poly. et 39 % de poly non segmentés ; G.R. et plaquettes normales ; hémoculture négative ; tous les poly contenaient des granulations toxiques. Des signes de défaillance cardiaque se manifestèrent, puis il y eut une amélioration transitoire après transfusion de 500 cc. Cependant l'ulcération et la leucopénie persistent. Les G.B. augmentent rapidement (en 2 jours) à 11.000, avec 65 % poly, quand le malade fit une parotidite droite suppurée. A la suite de cela, les conditions deviennent très mauvaises, température 105°,8 F. et mort.

Dans cette observation l'ascension de 1.800 à 10.000 G.B est ordinairement un signe favorable mais en suivant le tableau sanguin 2 signes furent significatifs : les poly. non segmentés montèrent de 39 % à 60 %, et l'index dégénératif persistait à 100 %.

Tableau des examens de sang :

	8 juil.	9 juil.	10 juil	11 juil	12 juil	13 juil
Globules blancs	1.800	2.200	11.600	10.000	9.600	19.900
Poly non seg.	39	44	54	50	50	60
Poly seg	10	13	11	30	39	12
Lympho.	33	30	21	6	9	16
Mono.	13	1	12	10	2	11

Observation III : homme, 35 ans ; trois jours avant son admission, le malade avait été admis dans un hôpital. Suspect de laryngite diphtérique. Grosse difficulté respiratoire avec cornage ; douleurs, dysphagie, et douleurs de la déglutition.

On trouve une ulcération pseudo-membraneuse sur le pharynx, s'étendant jusqu'au larynx ; l'examen du sang ne montre d'abord rien : 6.500 G.B. avec 63 % poly. Puis, les conditions deviennent mauvaises. En deux jours les G.B. tombent à 2.500 avec toujours : poly 63 % ; on fait deux transfusions.

L'examen de sang fait le lendemain montre :

G.R. 4.800.000 ; G.B. 3.500 ; poly non seg. 65 % ; poly seg. 10 % ; lympho. 25 % ; les cultures de frottis montrent à deux reprises du strepto, étant donnée la très grosse difficulté respiratoire une trachéotomie est nécessaire. — Les jours qui suivent, on fait plusieurs transfusions. Au bout de quatre semaines, amélioration progressive. Le tableau sanguin revient à la normale, 20 jours après le début clinique.

Cliniquement : ce syndrome ressemble à l'angine agranulocytaire mais le début est ici insidieux et progressif, un délai d'environ six jours est nécessaire avant l'acmé de la maladie, la fièvre peu intense au début augmente atteignant 104°, 105° F. — A l'acmé de la maladie, les malades sont prostrés ; la langue les amygdales etc. sont la proie d'une ulcéro-nécrose extensive couverte

d'une fausse membrane, jaune ou noire. Aucun bacille diphtérique ; l'hémoculture est négative. A ce moment, la numération montre une leucopénie intense *mais la proportion des différentes cellules blanches est à peu près normale* ; cependant, la présence d'un haut pourcentage de poly non segmentés, montrant des granulations toxiques, confirme le mauvais pronostic.

Une fois la moëlle osseuse est examinée et montre une hyperplasie avec des cellules myéloïdes jeunes et mures en abondance, ce qui est une autre contraste frappant avec l'agranulocytose. En conclusion si la clinique est absolument la même que dans l'agranulocytose, l'hématologie révèle de très grosses différences avec ce syndrome.

L'étiologie générale et pathogénie de l'agranulocytose

A été étudiée d'une façon très complète par Touraine. Celui-ci considère que les agranulocytoses se comportent comme des endémies discrètes présentant de petites poussées épidémiques passagères : sur 371 observations détaillées, réunies par celui-ci, 310 proviennent des cinq pays les plus touchés par l'agranulocytose (Etats-Unis, France, Angleterre, Allemagne, Danemark) et pour tous ces pays les observations se condensent particulièrement dans deux périodes 1927-1928 et 1932-1934.

Ces chiffres autorisent l'auteur à parler de véritables poussées épidémiques, mais il semble que si l'on peut penser avec celui-ci à un comportement identique à celui de nombreuses maladies infectieuses, le nombre des observations relevées n'est pas suffisant pour autoriser des conclusions définitives.

Le climat paraît exercer une influence très nette, les angines agranulocytaires sont particulièrement fréquentes dans les pays à climat froid et humide, elles se raréfient à mesure qu'on descend vers les régions tempérées plus chaudes.

Les saisons ont également une influence remarquable sur l'apparition des manifestations agranulocytaires : les agranulocytoses spontanées ou provoquées s'observent principalement au printemps puis en hiver pour devenir plus rare en automne et surtout en été.

Le sexe féminin paraît beaucoup plus atteint (Aubertin et Lévy 81 %, Laubry et Marchal 80 %) la fréquence de l'agranulocytose diminue d'autre part plus vite avec l'âge chez l'homme que chez la femme. Chez l'homme, les cas les plus nombreux sont de 21 à 40 ans (50 %) chez la femme, les cas les plus nombreux sont de 22 à 50 ans (66 %) d'après Touraine les cas les plus nombreux s'observent de 21 à 50 ans (223 cas sur 314 soit 71 %).

Les agranulocytoses, dites provoquées, obéissent aux mêmes conditions générales que les agranulocytoses spontanées que nous venons d'étudier.

A la différence de l'adulte l'agranulocytose de l'enfant frappe aussi souvent les garçons que les filles, particulièrement la seconde enfance.

Il s'agit généralement de jeunes sujets indemnes de tout passé pathologique, sans antécédents héréditaires ou personnels, ni rachitique, ni lymphatique, pouvant présenter une tendance à l'amygalite catarrhale, comme l'adulte, et que le syndrome abat brutalement.

Puis les syndromes agranulocytaires secondaires toxiques ou infectieux sont mis en évidence par MM. Aubertin et Lévy en 1926 et en même temps, que l'élargis-

sement du cadre clinique et étiologique, nous assistons à une évolution des idées sur la pathogénie.

La majorité des auteurs s'est toujours ralliée à la thèse admettant que l'angine s'est développée à la faveur de la carence leucocytaire au même titre que les lésions ulcéro-nécrotiques du tractus digestif et de la peau par exemple et il semble difficile de ne pas admettre avec Chalié, Martin et Naussac que le fléchissement intense de la défense leucocytaire permet l'évolution du processus infectieux que l'afflux des polynucléaires circonscrit rapidement en temps normal.

La théorie de Schultz (entité morbide, se produisant chez la femme est caractérisée par une sidération médullaire systématisée à un virus inconnu, maladie autonome, dont les signes sont très particuliers, l'évolution toujours fatale, et la cause non décelable) n'avait eue qu'une faveur éphémère et avait laissé d'abord place à la théorie de l'agent microbien (Zikowski et Hueber).

Suivant celle-ci, l'agranulocytose serait une septicémie généralement à strepto. avec formule sanguine anormale due à la différence de sensibilité des trois groupes (érythrogonies, myéloblastes, mégacariocytes) le tissu érythroblastique étant le plus résistant.

Sabrazes et Saric pensent aussi, que les infections qui provoquent habituellement une leucocytose ont parfois un effet inversé sur le sang (conditions de virulence, races bactériennes, terrains, état de réactivité de l'organisme) on sait par exemple combien les staphylocoques sont excitateurs de la polynucléose, or on en rencontre dans les agranulocytoses (ainsi dans l'observation de M. le Docteur Grebet le frottis de gorge avait montré une culture pure de staphylocoques).

Berchamm et après lui d'autres auteurs ont vu une variété hémolitique de ces staphylocoques déterminer des septicémies leucopéniques. Ceux-ci inoculés à la souris, au cobaye et au lapin contrariaient la fonction phagocytaire des animaux inoculés inhibant leurs polynucléaires.

De nombreuses expérimentations avaient été faites par Dennis. Celui-ci avait rapporté que la production d'une granulopénie ou d'une leucémie aiguë était possible avec des toxines microbiennes variées (leucocydinges) quand on plaçait dans l'abdomen des lapins des capsules de parchemin contenant des sérums de différentes cultures d'organisme pyogène ; il suggérait, puisqu'il y avait une similitude entre un grand nombre de tableaux sanguins chez les lapins et l'agranulocytose en clinique, que la maladie humaine pouvait être due aux leucocydinges plutôt qu'à une invasion spécifique de micro-organisme.

36 expériences, semblables à celle de Dennis, furent faites par Meyer et Tewlis sur 19 lapins dans l'espoir de confirmer ses résultats ; l'examen des résultats montra l'échec pour produire une leucopénie significative ou d'une certaine durée chez l'animal

Wallbach a pratiqué des injections de bactéries aux lapins par voie intra-veineuse et observé les réactions cellulaires du sang trois minutes à peine après l'injection ; il résultait de ces recherches que le bacillus-coli déterminait une diminution progressive des polynucléaires rappelant les phénomènes observés dans l'agranulocytose et provoquant la mort du lapin. Wallbach conclut de ces expériences que l'agranulocytose représente un symptôme non d'une maladie autonome, et que ce phénomène

décèle une immunité minime de l'organisme tandis que l'augmentation des poly est déjà le signe d'une immunité laquelle atteindra son plus haut degré s'il y a monocytose ou lymphocytose.

Actuellement de plus en plus la théorie de la prédisposition particulière (Zadeck, David, Sternberg) est considérée avec faveur; l'agranulocytose serait bien une septicémie mais s'exerçant chez des sujets dont la moelle a une activité anormale insuffisance médullaire latente préexistante et bien tolérée jusqu'alors qui se révèle brutalement à l'occasion d'une infection ou d'une intoxication déchainante (Aubertin).

Reynaud et Imbert communiquent l'observation d'une femme morte d'agranulocytose et montrent l'existence d'un facteur constitutionnel familial; il s'agit d'une ancienne syphilitique en traitement qui, le 2 août 1933, après des douleurs de gorge, présente une ulcération sur l'amygdale droite, la lésion s'améliore et on poursuit le traitement spécifique au novar. Dans la semaine suivant la dernière injection apparaissent des signes généraux intenses, une asthénie brutale avec température, ulcération nécrotique sur l'amygdale droite, haleine très fétide, épistaxis hématuries. La numération montre : G.R. 4.000.000; G.B. 2.000; poly neutro 16%; le lendemain l'angine ulcéro nécrotique s'étend (pas de ganglions; foie, rate, normaux) et on constate 2.500.00 G.R.; 2.000 G.B.; poly 12%. Quelques jours après il n'y a plus que 500.000 G.R.; 780 G.B.; poly 2%; plaquettes 46.000. La mort survient le 17 septembre 1933.

Cette malade avait présenté, a plusieurs reprises, dans l'enfance, des épitaxis abondantes se manifestant plus tard, de préférence immédiatement avant les règles.

A la suite de cette agranulocytose on pratique chez les proches des examens de sang.

La mère 43 ans, syphilitique depuis plusieurs années ayant eu de 10 à 14 ans épistaxis intense ; plus tard des ménorragies abondantes. Accouchement : hémorragie de la délivrance abondante.

Examen de sang :

	G.R.	G.B.	Poly.
17 octobre 33	3.750.000	5.500	40 %
3 juin 35	1.688.000	4.240	43 %
12 mars 35	4.456.000	6.360	46 % plaq 54.000

La sœur 11 ans n'a jamais eu d'hémorragies :

10 octobre 33	3.630.000	5.000	50 %
3 juin 34	3.308.000	3.680	55 %
12 mars 35	3.880.000	14.240	36 %
2 juillet 36	6.110.000	5.520	65 %

Le frère 5 ans épistaxis fréquentes depuis l'âge de 2 ans :

10 octobre 33	3.450.000	12.000	38 %
3 juin 34	2.392.000	4.680	50 % pla. 47.000
12 mars 35	3.328.000	6.240	43 %

donc : la mère une sœur et un frère d'une malade décédée d'agranulocytose, présentent tous trois *anémie, leucopénie, hypogranulocytose, thrombopénie et syndromes hémorragiques*, tous signes extrêmement variables dans le temps, chez chacun des trois malades.

Ce caractère d'instabilité de la formule sanguine paraît mériter d'être signalé.

Des thérapeutiques diverses ont fait disparaître cela.

Dans cette famille, la prédisposition a paru transmise par les femmes (enfants, pas du même père).

Delvoye (thèse Alger, 1930) rapporte l'observation d'une femme décédée d'agranulocytose, dont la mère de tout temps considérée comme anémique, est morte d'une affection sanguine indéterminée et dont la sœur était anémique.

Autres observations

(*Doxiades klinische*, Wochenschrift, 5 mars 1932)

Bock étudie la question de la pathogénie de l'agranulocytose, type Schultz, en se basant sur 36 cas personnels de syndromes agranulocytaires et sur les travaux publiés.

La multiplicité des observations d'angine microbienne au chimico-toxique du sang qui se groupent autour du symptôme central, la neutropénie maligne, indique que l'individualité de l'agranulocytose de Schultz ne réside ni dans une intoxication banale de la moëlle, ni dans un simple barrage fonctionnel des organes hémopoïétiques.

Pour expliquer l'individualité de l'agranulocytose type Schultz il faut tenir compte qu'il n'existe dans cette affection ni lésions considérables du système réticulo-endothélial. Ce qui fait l'originalité de l'agranulocytose c'est précisément l'atteinte grave de la moëlle sous l'influence d'agents chimiques en général inoffensifs, ou de bactéries d'ordinaire peu dangereuses.

On est forcé de regarder l'agranulocytose comme une crise anaphylactique ayant son siège dans la moëlle osseuse ; son apparition à la façon d'un phénomène d'Arthus, explique, grâce aux modifications chimico-colloïdales aussi bien la disparition brutale des granulocytes que l'atteinte chronique de la myélopoïèse résultant de la fixation du toxique (Bock).

DIAGNOSTIC DES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

Nous ne ferons que dire un mot du diagnostic des angines agranulocytaires, car nous y insisterons davantage en étudiant chacune des maladies au sujet de laquelle il se pose.

Il sera basé sur les lésions ulcéro-nécrotiques de la bouche ou du pharynx, l'état général toxi-infectieux grave, et surtout l'asthénie enfin sur les résultats hématologiques.

Quand les signes de toxi-infection sont prédominants on pensera à la fièvre typhoïde ou à une grippe grave etc...

Mais le gros diagnostic différentiel est la leucémie aiguë, surtout lorsqu'il y a un retentissement ganglionnaire, ou une augmentation de volume de la rate et des hémorragies. L'hématologie pourra ne pas toujours trancher ce diagnostic ainsi que nous le verrons plus loin, car il peut y avoir dans le sang de l'agranulocytose, des cellules embryonnaires, ou des altérations en rapport avec plusieurs déficiences médullaires associées réalisant un syndrome clinique complexe.

L'aleucie de Franck est autant une forme clinique de l'agranulocytose, avec une profonde altération de toutes les cellules de la moëlle, qu'une maladie autonome ainsi que nous le reverrons.

Les angines a monocytes peuvent dans certaines formes, sur lesquelles nous insisterons, simuler une angine agranulocytaire et l'examen de sang ne tranchera pas toujours le diagnostic.

L'angine de Vincent est une erreur fréquente de diagnostic avec l'agranulocytose et, le plus souvent, l'évolution seule donnera des éclaircissements.

Les angines graves de la scarlatine peuvent également présenter des formes ulcéro-nécrotiques plus ou moins semblables à l'agranulocytose et qui seront étudiées plus loin.

La forme d'angine agranulocytaire simulant la diphtérie maligne est la moins rare, et ce diagnostic a parfois fait pratiquer des injections de sérum; nous verrons ultérieurement à quel point ce diagnostic peut être délicat.

Nous ne ferons que citer les formes simulant l'amygdalite phlegmoneuse, le scorbut ou la syphilis bucco-pharyngée; quant à l'angine à streptocoques, son évolution pyoémique permettra facilement de ne pas faire d'erreur.

Lorsque la stomatite ulcéro-nécrotique existe sans angine, on peut penser à une affection locale à rétentissement général marqué. Une stomatite due à l'évolution d'une dent de sagesse, une péricoronarite, une ulcération mécanique de la langue, d'ailleurs toutes ces lésions permettent en tant que favorisant la septicité buccale l'éclosion d'accidents plus graves. Nous en rapprocherons la stomatite pseudo-épidémique de Bergeron qui, de même que le scorbut, est une maladie par carence.

Enfin on pourra hésiter entre la forme gangréneuse de la stomatite agranulocytaire et le noma à tel point que

certain auteurs ont insisté ainsi que nous le verrons plus loin sur le parallélisme qui pouvait exister entre l'ulcéronecrose et la gangrène de la bouche ou du pharynx.

Il est encore nécessaire d'envisager la possibilité d'une angine de Ludwig dans le cas où le plancher de la bouche est envahi d'une infiltration profonde, parfois la similitude a pu être étonnante mais la formule leucocytaire a toujours pu renseigner le praticien.

Enfin il pourra être difficile de distinguer une agranulocytose d'une de ces formes septicémiques de stomatite décrite par Gérard Maurel survenant à la suite d'extractions multiples.

TRAITEMENT DE L'AGRANULOCYTOSE ET DES SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

Un grand nombre de traitements ont été essayés pour améliorer le pronostic si grave de l'agranulocytose. Outre les traitements locaux (lavages de bouche, gargarismes aux perborate de soude) outre le régime pauvre en graisses, on a étudié l'action des transfusions sanguines, de l'extrait hépatique, des auto-vaccins de l'huile de foie de morue, des vitamines, l'héliothérapie les rayons X, enfin l'extrait leucocytaire et les injections des dérivés de l'acide nucléinique (nucléotide du pentose) lesquelles visent à stimuler la myélopoïèse et surtout la granulopoïèse.

Ces derniers paraissent avoir transformé le pronostic de l'agranulocytose pure ou associée : employés depuis 1930 en Amérique par Doan et ses élèves, à la suite de l'hypothèse de Sabin, lequel suggérait que la fonction hémopoïétique de la moëlle pouvait être excitée par des produits de désintégration des globules blancs.

Des travaux de Doan qui étudie l'action stimulatrice de l'acide nucléinique et des nucléïnates chez le lapin et constate après une chute préliminaire de leucocytes une hausse considérable des polynucléaires. En particulier l'administration intra-veineuse, chez l'animal, des nucléotides du pentose a pour résultat :

1° une leucocytose périphérique ;

2° une prolifération myéloïde au niveau de la moëlle osseuse des os longs.

Les injections répétées ne déterminant aucune modification anormale, ni maligne, des éléments de la moëlle. Ces nucléotides pentosiques sont composées d'une base pyrimidique (cytosine et uracile) une base purique (adénine et guanine) en combinaison avec le ribose et l'acide phosphorique.

Jackson démontre la présence dans le sang normal de corps dérivés de l'acide nucléinique, nucléotides et bases puriques corps solubles dans l'eau non irritants et en apparence stable en solution.

C. et E. Reich traitent avec succès par les nucléotides quelques jeunes rats normalement leucopéniques rendus leucopéniques par le benzol.

En 1931 Jackson signale 14 guérisons sur 20 cas traités et en 1932, 51 succès sur 69 cas traités, soit 74 % de guérison.

En 1932 Doan établit la statistique suivante : mortalité de l'agranulocytose non traitée : 90 à 95 %; mortalité de l'agranulocytose traitée par les nucléotides 20 %.

Laguna montre les modifications par les nucléotides dans le tableau hématique du nourrisson sain, l'ingestion, dit-il, de 0 gr. 01 par kilogramme détermine un accroissement des neutrophiles et une diminution des lympho. avec leucocytose. D'où l'emploi du corps dans l'agranulocytose, les leucémies leucopéniques, etc.

La technique consiste en l'injection intra-veineuse de 0 gr. 70 de nucléotides dilués dans 100cc. de sérum physiologique et en même temps 0 gr. 70 dans 10c. d'eau distillée, en injections intra-musculaires, tous les jours pendant cinq jours.

Dès que le chiffre des cellules blanches s'élève, on ne fait plus qu'une injection par jour (Raymond, Marriot).

Les réactions sont de plus en plus minimales, au fur et à mesure qu'on a pu préparer les produits plus purs. Déjà rares au début, où Marriott, Bulmer avaient signalé les possibilités d'accidents de chocs : dyspnée, sueurs, vomissements, ou angoisse précordiale. ces réactions sont à l'heure actuelle tout à fait exceptionnelles. Elles peuvent tenir à un produit qui ne serait pas stable, ou impur (car celui-ci est très délicat à préparer), ou à une injection trop rapide du médicament.

Il semble en particulier que les accidents douloureux où de chocs signalés par les auteurs américains ne se retrouvent pas dans les produits français, indolores et bien tolérés, à condition de ne pas pratiquer une injection trop rapide. Ainsi dans les cas observés dans le service de M. le Docteur Grenet on n'a jamais constaté aucun choc, aucune douleur, dans les injections de nucléotides que nous devons à la grande obligeance des laboratoires Robert et Carrière.

Nous sommes heureux de remercier le Docteur Monceau pour les préparations qu'il a fait exécuter par les laboratoires Robert et Carrière qui ont bien voulu nous fournir leur « nucléid » pour notre expérimentation.

L'amélioration doit apparaître rapidement, si le résultat est négatif après le 7^e jour le pronostic est très assombri le nombre de globules blancs doit être au moins normal 12 jours après le début du traitement.

Fitzhugh G. signale un cas d'agranulocytose suivi de guérison par les nucléotides mais l'amélioration ne s'est présentée que plusieurs jours après l'institution du médicament, enfin le nombre des globules blancs ne redevint normal qu'au bout de 18 jours.

Smith G. S. signale, dans un cas à rechute, que les nucléotides a été efficace pendant la crise initiale et dans la rechute et donne le tableau sanguin indiquant cette amélioration.

Fitzhugh et Conroe étudient 18 cas d'angine agranulocytaire traités par la transfusion et les nucléotides. Il leur semble que la thérapeutique la plus intéressante en dehors de la transfusion, soit les nucléotides du pentose.

Marriott, Bulmer, Doan, Davidson et Schapiro signalent des cas de guérison extrêmement nombreux (80 %) à la suite du traitement par les nucléotides.

Vilkinson et Israel rapportent un cas d'agranulocytose survenu chez une femme de 34 ans où les polynucléaires avaient complètement disparus. Les frottis des lésions amygdaliennes ne montraient que de rares streptocoques. 150 cmc. de nucléotides injectés par voie intra-musculaire en 8 jours donnèrent une leucocytose de 7.000 avec 52 % de polynucléaires.

Damercek souligne dans trois cas traités par les nucléotides :

1° la tendance à la rechute que présentait chacune des trois observations.

2° les réactions frappantes et spécifiques qui suivent le traitement au nucléotide pentosique (granulocytose, leucocytose, disparition des troubles cliniques).

3° la réaction hématologique qui survient pendant la convalescence (hyperleucocytose, puis retour à la normale).

Enfin dans l'observation qu'à bien voulu nous communiquer M. le Docteur Grenet l'évolution vers la guérison aussi bien clinique qu'hématologique a été particu-

lièrement rapide puisque en trois jours les leucocytes ont évolués de 2.200 à 19.000 sous l'influence du traitement par les nucléotides passant d'une leucopénie intense à une hyperleucocytose de guérison suivant l'évolution classique du syndrome sanguin quand celle-ci se fait vers l'amélioration.

Mais cependant si les nucléotides sont à l'heure actuelle, avec la transfusion sanguine le meilleur traitement de l'agranulocytose, ils pourront parfois être impuissants à juguler l'évolution de la maladie, soit par suite du traitement trop tardif ou de l'extrême brutalité de la sidération médullaire.

Ainsi l'observation du Brugh et Lang qui signalent concurremment à plusieurs cas de guérison de syndromes agranulocytaires par les nucléotides l'observation d'une femme de 28 ans qui meurt malgré la thérapeutique, et constate que les angines secondaires sont beaucoup plus heureusement influencées par les nucléotides du pentose.

Noël Fiessinger rend compte de l'échec des nucléotides dans un cas.

Fanloy et Scott rapportent également une observation où malgré les nucléotides la maladie eut une évolution fatale. Dans ce dernier cas il semble que l'injection du produit ait été trop tardive.

Les injections d'extraits hépatiques ont également donnés des résultats satisfaisants.

Les expériences de Powers et Murphy sur 21 sujets l'examen de sang fut pratiqué, avant et après l'injection d'extrait hépatique, confirmèrent le développement d'une leucocytose accentuée, portant surtout sur les poly neutro.

Reich et Reich à leur tour, dans leur étude sur le traitement de l'agra., concluent que, si l'injection des protéines du lait a très peu d'action sur la stimulation ou l'amélioration des granulocytes il n'en est pas de même de l'injection de l'extrait hépatique, qui présente une action stimulatrice à la fois sur le sang et la moëlle osseuse et mérite donc d'être essayée en clinique.

Raymond considère que l'hépatothérapie et la goestrothérapie sont à tenter surtout s'il y a anémie importante, mais dans l'espoir d'agir également sur la leucogénèse.

Eoran, Sheaff et Trimmes ont obtenu chez 5 malades, atteints d'angine agranulocytaire sévère, grâce à la méthode des extraits de foie (injections plus ingestion) des résultats satisfaisants, 4 malades cliniquement et hématologiquement guéris, un malade mort à la suite d'une pneumonie lobaire ayant amené une nouvelle chute de poly neutro. L'augmentation des leucocytes ressemble dans les cas étudiés, au processus d'augmentation des réticulocytes dans l'anémie pernicieuse.

Mellbye rapporte deux observations d'agranulocytose à la suite d'amidopyrine et guéris par l'extrait de foie.

Par contre dans les cas publiés par Broader (1) Grut (2) Benestadt (3), et où il y avait toujours de l'amidopyrine dans les antécédents, le traitement par le foie se montre sans effet.

Plum rapporte deux cas :

Dans le premier : l'hépatothérapie et les nucléotides ne donnent aucun résultat.

Dans le second un traitement pendant cinq jours avec 90cc. d'extrait de foie intra-veineux et 60cc. de nucléotides déterminèrent une grosse amélioration clinique et hématologique avec hypergranulocytose, malheureusement une rechute rapide fut mortelle.

La radiothérapie des os longs et des vertèbres à doses excitantes a été préconisée dans le cas, où bien entendu, les traitements antérieurs, par agents physiques, ne pouvaient pas être incriminés comme étiologie dans les syndromes agranulocytaires.

Ce procédé paraît avoir fait ses preuves, Friedemann, Stahrlinger, Schultz etc... ont même considéré qu'elle était le traitement de choix. Mais les idées sur la technique varient un peu. Leuchtenberger conseille d'employer de faibles doses : 1/20 de la dose d'érythème et cela sur de grandes surfaces des os longs et de la colonne vertébrale.

Friedemann conseille des doses plus fortes..

Ce dernier auteur aurait eu sur 43 cas traités par cette méthode un pourcentage de 28,8 % de guérison. Cependant ces mêmes résultats favorables n'ont pas été obtenus partout.

La transfusion

La transfusion est une méthode qui pour de très nombreux auteurs a dans l'agranulocytose une indication formelle.

Un des exemples les plus purs de son action est réalisée par l'observation de Roch et Naville, déjà citée, au sujet d'une femme basedowienne qui fit un syndrome agranulocyttaire récidivant trois fois à la suite de pyramidon.

La malade reçut de quatre donneurs différents 7 litres 900 de sang en 32 séances réparties en 3 séries correspondantes au trois poussées d'agranulocytose. L'évolution se poursuivit à chaque fois vers la guérison.

A la suite de cette observation les auteurs concluent :

« Si la valeur de la transfusion comme thérapeutique a été mise en doute, comme n'étant pas un stimulant très énergique de la leucopoïèse, cela est tout de même un moyen de prolonger l'existence et de laisser à l'organisme le temps de faire l'effort d'une reconstitution de ces leucocytes ».

Schultz, Kaznelson, Zirowsky ont insisté également sur l'efficacité du traitement par la transfusion ; mais aussi sur la complexité des réactions sanguines déclenchées par elles.

Ils conseillent d'employer de petites transfusions répétées tous les deux jours, celles-ci auraient une double action : 1^o substitution ; 2^o action sur la crase sanguine.

Mais il semble qu'à ce sujet, comme pour tous les autres moyens thérapeutiques employés, il y a lieu d'opposer l'agranulocytose et l'hypogranulocytose dont l'évolution naturelle n'est pas exactement superposable d'autre part, très souvent, l'agranulocytose n'est pas pure, en effet à côté des cas où les altérations sanguines sont à peu près seules existent d'autres cas plus nombreux où nous avons affaire à un complexe clinique dans lequel entre deux facteurs :

1^o l'infection contre laquelle l'organisme ne se défend pas ;

2^o le syndrome sanguin.

Ces deux processus combinent leurs accidents et si la thérapeutique paraît agir ou agit même indiscutablement sur l'un d'eux (le trouble sanguin par exemple) on ne peut pas affirmer que l'on n'agisse de même sur l'infection.

A l'appui de cette thèse militent certains faits : ainsi il arrive que la transfusion provoque une réaction myé-

loïde et pourtant à mesure que la formule sanguine s'améliore la septicémie continue ses ravages et tue le malade.

Enfin certains auteurs (Chalier, Martin et Naussac) considèrent que la moëlle possède dans certains cas une capacité de réaction qu'elle ne possède pas dans d'autres d'où les résultats très différents de la thérapeutique.

Les vitamines

On a employé également avec succès la vitaminothérapie.

Observation de Massias et Phan Huy Quat au sujet d'un annamite de 19 ans traité par le bismuth pour syphilis (6 injections de bivatol).

Celui-ci est hospitalisé le 23 juin 1937 pour état fébrile et lypothimies datant de la veille. Cet homme souffrait déjà depuis quatre jours : température, vomissements, dysphagie.

A l'examen le faciès est terreux, l'adynamie extrême, la température 39°6, les amygdales tuméfiées, rouge vif, avec une ulcération nécrotique à droite, débordant sur le pilier antérieur droit, l'haleine est fétide, il n'y a aucune adénopathie, la rate est normale, pas d'hémorragie.

Sang : absence totale de poly neutro ; lympho. 49 % ; mono. 51 %. Au niveau de l'ulcération pharyngée le frottis montre une purée de microbes divers, aucun poly.

L'hémoculture est négative.

Traitement : le 23 juin vitamines A (1.000 unités intramusculaire) (acide ascorbique : 0,20 intra-veineux) (plus 30 unités rat de vitamines B. en ingestion) tous les jours.

Le 23 juin (soir) on fait une transfusion de 250 cc.

La vitaminothérapie est continuée jusqu'au 5 juillet.

Dès le 2^e jour du traitement la température est normale et la numération montre 3 % de poly. Trois jours après ;

poly. 31 %. Six jours après : 74 % de poly. Le malade quitte le service le 5 juillet.

D'après les auteurs la thérapeutique aurait agi de la manière suivante :

Vitamines A action cytophylactique générale plus action locale sur l'angine ;

Vitamines B action par le noyau pyramidique correspondant aux nucléotides ;

Vitamines C action sur la maturation des éléments sanguins.

Emploi de sang leucémique

Cette thérapeutique a été employée pour la première fois par Schittenheim, dont le malade aurait guéri, puis par Bock dont le malade aurait également guéri. Elle a été expérimenté aussi par Netousek de la façon suivante : celui-ci dans un cas où il n'avait pas à sa disposition de nucléotides qu'il considère comme une des thérapeutiques les plus efficaces essaya chez un agranulocytaire absolu (lympho 100/100 des transfusions de sang normal, sans résultat (lympho 100/100). Il pratiqua alors une transfusion de sang de leucémique myéloïde et le lendemain il constata, au leucogramme, une légère amélioration (poly 2 %).

Puis Ravina publie l'observation de Deglman se rapportant à la même initiative thérapeutique.

Il s'agit d'un sujet qui fit brusquement une agranulocytose extrêmement grave Deglman fit une transfusion de 500 cc. de sang de leucémique myéloïde du même groupe sanguin. Quelques heures après, la température monta

à 41°2, il y eut des frissons qui disparurent. Peu de temps après la transfusion, on donna 20 cc. de nucléotides en intra-musculaire.

L'amélioration fut transitoire nécessitant à nouveau une transfusion de 500cc. de sang leucémique ; l'amélioration se manifesta rapidement et bientôt le malade guérit.

Cependant toutes ces observations n'entraînent pas la conviction :

1° on a fait une transfusion de sang leucémique combinée avec l'emploi de nucléotides ; or les nucléotides ont déjà par eux-mêmes de nombreux succès éprouvés.

2° d'autre part la transfusion a-t-elle agi en tant que transfusion simple ou de sang leucémique.

3° qu'elle aurait été l'évolution de la maladie sans ce traitement ou avec le traitement classique (petites transfusions et nucléotides).

4° quelle est l'action du sang de leucémie myéloïde sur le déclenchement de la granulopoïèse.

5° enfin en admettant la spécificité d'action du sang leucémique il faut avoir à sa disposition une leucémie myéloïde du même groupe sanguin ce qui limite considérablement les applications de cette thérapeutique.

L'abcès de fixation n'est pas à conseiller car s'il peut réveiller la leucocytose c'est en détruisant les rares globules encore intacts (Raymond).

Enfin dernièrement Jean Bernard a montré expérimentalement l'action des injections intra-médullaires de goudron, il a pu avec Codvelle traiter aussi une aleucie hémorragique et ils ont constaté un réveil d'activité de de la moelle osseuse (Raymond)

ALEUCIE DE FRANCK

L'aleucie qui, pour Franck, était une maladie autonome dans laquelle la moëlle osseuse est frappée dans toutes ses fonctions a été ramenée par de nombreux auteurs (Aubertin Farmakidis) dans le cadre complexe des syndromes agranulocytaires avec anémie et thrombopénie.

Quelles sont les limites du cadre de l'aleucie. Pour Franck elles répondraient à l'anémie aplastique des classiques celle-ci n'existant pas sans atteinte plus ou moins importante des globules blancs et des plaquettes.

D'autre part l'aleucie quoique rappelant le scorbut en différerait surtout par le caractère de la diathèse hémorragique qui dans le scorbut marche de pair avec un nombre à peu près normal de plaquettes. De même l'aleucie est marquée par des gingivorragies avec processus nécrotique ; au contraire le scorbut consiste en une gingivite avec coloration bleuâtre et inflammatoire du reste de la bouche.

L'aleucie a été également comparée au purpura hémorragique et la question se pose de savoir s'il y a simplement une différence de degré entre les deux

Enfin certains ont voulu voir dans l'aleucie une variante clinique de l'anémie pernicieuse de Biermer, mais dans l'aleucie il n'y a pas d'hémolyse exagérée, plutôt une atténuation de la destruction globulaire normale ;

d'autre part, on ne voit jamais dans la maladie de Biermer l'agranulocytose et la plaquettopénie à un degré aussi intense.

C'est une maladie qui s'observe surtout entre 12 et 35 ans et à peu près aussi fréquemment dans les deux sexes cependant Spach cite un cas chez un enfant de trois ans, Nobecourt un cas chez un enfant de dix ans.

Les principales causes de la maladie sont : les toxines (bacille d'Eberth) les intoxications (benzol, arsénobenzol, chrysothérapie) les causes physiques (rayons X thorium X) parfois il est impossible de trouver une étiologie et Franck attribue un certain rôle à la dénutrition, l'épuisement prématuré de la moëlle et un terrain congénital spécial de moindre résistance.

Au point de vue clinique le début est insidieux, progressif avec épistaxis, gingivorragie. Il est assez rare que le malade consulte à ce moment là. Il ne vient habituellement que plus tardivement lorsqu'il voit se développer des éléments purpuriques sur le corps.

A l'examen on trouve les trois grands signes du syndrome :

1° l'anémie : pâleur livide, vertiges, lypothimies.

2° purpura de type hémorragique qui va de pair avec les hémorragies spontanées ou faciles à provoquer (ecchymoses aux points de piqûres ; lacet positif).

3° au niveau de la bouche : gingivite hémorragique avec stomatite ou angine ulcéro-nécrotique (sur les joues les amygdales, le pharynx, la langue).

Avec ce processus ulcéro nécrotique un tableau d'infection grave va de pair : frissons, prostration, température oscillante, faiblesse de l'appareil cardio-vasculaire.

Mais l'examen clinique est marqué par des signes négatifs importants :

ni-splénomégalie, ni hépatomégalie ni adénopathies, pas de glossite de Hunter; sécrétion gastrique normale (Turck) une seule fois Franck trouve de l'achylie gastrique; pas d'atteinte du système nerveux, sauf si hémorragies méningées; l'urobilinurie est exceptionnelle.

L'examen de sang montre dans la série rouge une déglobulisation progressive et massive inférieure à un million, avec hémoglobine abaissée; ni anisocytose, ni poïkilocytose, ni polychromatophilie; pas d'hématies granuleuses en résumé un tableau d'anémie aplastique sans signe de régénération de la série rouge.

Les troubles de la série blanche sont également intenses, la leucopénie est à 2.000, 1.000, voire 700, la lymphocytose de 60 à 80 % les polynucléaires de 1/6 à 1/30 du nombre normal; donc une leucopénie et une neutropénie à laquelle l'adrénaline ou l'acide nucléinique ne change rien.

Les plaquettes sont diminuées de façon aussi intense que dans les formes essentielles de purpura. En effet, alors que leur nombre normal oscille autour de 200.000 ici elles sont très rares de 20.000 à 6.000. Cette thrombopénie va de pair avec l'allongement du temps de saignement, le signe du lacet est positif et l'irrtractibilité du caillot.

Dans les formes cliniques l'aleucie benzolique si elle ne présente aucune particularité clinique ou hématologique est d'un meilleur pronostic que la forme cryptogénétique (Franck) dans la même catégorie entre l'aleucie due à l'arsénobenzol.

L'aleucie radio-toxique démontrée expérimentalement par Heinecke ne se produit que très rarement chez

l'homme à cause de la quantité de rayons et de la durée de l'irradiation nécessaire ; cependant la pratique de la thérapeutique des leucémies montre qu'une irradiation prolongée et répétée provoque l'aleucie hémorragique.

Franck explique ce phénomène en se basant sur les expériences de Decastello et Kiendock qui démontrent que l'accroissement médullaire de la moelle et des autres organes hémopoïétiques serait inhibé par la rate qui sous l'action des Rayons X produirait une leucotoxine.

Anatomo-pathologiquement, l'aleucie est marqué par la fonte des foyers hémopoïétiques de la moelle des os plats et des épiphyses (Franck) La transformation de la moelle jaune en tissu myéloïde ne se fait pas il en est de même de la genèse sanguine extra médullaire. Etant donné l'inhibition des foyers hémopoïétiques actuels et l'étouffement des foyers potentiels des éléments figurés blancs et rouges (Franck propose le terme pamyéloph-tisie.

Histologiquement dans les cas les plus avancés on trouve dans les épiphyses de la moelle grise autour des îlots graisseux des bordures étroites avec des noyaux isolés provenant d'endothéliums ; les érythrocytes et les cellules leucoblastiques manquent totalement.

Dans la coupe de la moelle sternale on reconnaît quelques hématies nucléées et des cellules lymphocytaires en abondance ; très rares sont les normoblastes, les myélocytes les éosinophiles sont complètement absents.

Les conceptions actuelles (Chevallier en France, Gerlach en Allemagne) correspondent aux idées de Franck en ce sens que l'aleucie n'est pas une variété de certaines anémies ni une forme évolutive d'une septicémie mais ces conceptions en diffère par ce que il ne s'agirait pas

toujours d'une panmyélophtisie car on peut trouver toute la gamme des lésions de l'aleucie complète jusqu'à la moelle histologiquement normale.

La thérapeutique est basée sur l'administration de nucléinate de soude adrénaline, transfusions, opothérapie médullaire, abcès de fixation, épreuve de choc.

Les deux observations suivantes nous permettront d'illustrer cette étude de l'aleucie hémorragique (G. Marchal et L. Mallet in *Le sang*, 1935, p. 766-778).

Mlle P... 29 ans est soignée du 18 septembre au 3 octobre pour leucémie myéloïde et soumise à la télérentgoentherapie totale sans contrôle hématologique, il y a d'abord amélioration, puis une asthénie de plus en plus marquée.

Le 3 novembre l'examen de sang montre 3.350.000 G.R. ; 1200 G.B. ; 45 % de poly neutro ; 2 % poly éosino ; 13 % de lympho. mono 39 %, cellules souches 1 %, un syndrome hémophilo-hémogénique se développe nécessitant la transfusion et l'hépatothérapie.

A la sortie 20 novembre, on constate 4.300.000 G.R. ; 4.000 G.B. ; et, pour 100 : 43 poly neutro ; 17 lympho. et 29 mono.

La déglobulisation et la leucopénie persistent les mois suivants.

Le 20 février de l'année suivante se développe un nouvel épisode aigu d'anémie avec syndromes hémophilo-hémogéniques et grosse rate.

Le 13 mars la température s'élève en même temps que des ulcérations grisâtres torpides apparaissent sur la muqueuse jugale et sur les piliers antérieurs.

La dysphagie est très intense. On constate également des pustules à évolution nécrotique ou hémorragique sur les téguments, des hémorragies occultes de l'intestin ; des plaques ulcéro-nécrotiques autour de l'anus et des grandes lèvres. L'hémoculture est négative. Il y a 1.090.000 G.R. ; par mmc. ; 60.000 hématoblastes ; 1.200 G.B. avec 75 %

de poly neutro ; 2 myélocytes, deux cellules souches. On pratique des transfusions qui n'empêchent pas l'issue fatale.

Le syndrome d'insuffisance médullaire s'est dans ce cas développé sournoisement un mois après la cessation de la radiothérapie il y a eu d'abord un certain degré de leucopénie et de neutropénie puis un abaissement progressif des G.R. puis des plaquettes avec syndrome hémophilo-hémogénique.

Observation II (Angeras, in *Sang*, 1932). Femme de 22 ans soignée depuis deux ans pour tuberculose pulmonaire par la chrysothérapie subit de janvier à mars 1932 une cure de consolidation à la crisalbine ; fin mars, elle présente soudain une asthénie extrême avec température et dysphagie ; l'examen montre une angine ulcéro-nécrotique avec infiltration hématique des loges amygdaliennes. Le même jour apparaissent des hémorragies abondantes bucco-nasales, utérines, avec température à 40°, pâleur, dyspnée, rien ailleurs. L'hémoculture est négative :

Le 6 avril on trouve 2.120.000 G.R. ; 4.000 G.B. ; 1 % poly. ; lympho. 70 % ; mono. 28 %, on fait une transfusion de 180 cc.

Le 7 avril 5.620.000 G.R. ; 500 G.B. ; 6 % poly. ; 94 % de petits lympho.

Le 9 avril 1.500.000 G.R. ; 600 G.B. ; 3 % de poly. ; 97 % de lympho.

Mort le même soir.

Parmi les syndromes aberrants de l'aleucie de Franck nous pensons qu'il est utile de signaler les septicémies aleucocytaires de Letterer. Celui-ci a observé chez une fillette de trois ans un état infectieux tout particulier avec anémie aplastique leucopénie neutropénie purpura hémorragique mais différent de la forme classique par l'augmentation du nombre des plaquettes.

L'arrière-gorge est tout à fait normale.

La moëlle osseuse était le siège d'altération moins accentuée que dans l'aleucie de Franck (assez pauvre en cellules elle contient toutefois un bon nombre de myeloblastes et de myelocytes et même de polynucléaires) aucune infiltration lymphadénique myéloïde de caractère leucémique dans la moëlle osseuse. L'ensemble réalisant donc un syndrome assez différent de l'aleucie de Franck.

LEUCÉMIES AIGUES CRYPTO-LEUCÉMIES OU LEUCOSES

Les leucémies aiguës, dans la grande majorité des cas (60 % environ) débutent par des lésions à type ulcéro-nécrotique de l'oropharynx. Si ces dernières ne se manifestent pas d'emblée, elles existent toujours par la suite. D'autre part il existerait de nombreuses formes de passage entre les agranulocytoses et les leucémies aiguës lymphoïdes myéloïdes ou monocytaires, et de nombreux cas où une leucémie aiguë primitive évolue vers une agranulocytose ou une aleucie secondaire mortelle. A tel point qu'on a voulu voir dans l'agranulocytose une maladie du sang qui évoluerait naturellement vers la leucémie si l'intensité des phénomènes de début lui en laissait le temps.

Molina et Hugues ont fait ressortir les points communs entre l'agranulocytose et les leucémies aiguës quant à leur étiologie et à leur pathologie.

Sabrazes et Saric dans leur livre sur les agranulocytoses insistent également sur le parallélisme entre les deux syndromes.

Piersol et Steinfiels rapportent des cas d'intoxication arsénobenzolique, dont les unes étaient typiquement des agranulocytoses et dont les autres ne pouvaient être différenciées des leucémies aiguës.

Cependant nous signalerons dès maintenant que la

plupart des cas de leucémies aiguës évoluant vers l'agranulocytose ou inversement, ont été classés sans avoir pratiqué de ponction sternale laquelle était cependant absolument indispensable pour préciser la nature de la maladie.

Enfin, nous n'oublierons pas : que les leucémies aiguës sont surtout des maladies de l'enfant à évolution grave et dont l'aspect clinique se rapproche le plus de l'angine agranulocytaire de l'enfant ; que le diagnostic différentiel entre une angine agranulocytaire primitive et une leucémie aiguë pourra ne pas toujours être porté même avec les ressources de l'hématologie comme nous le verrons plus loin ; enfin que l'agranulocytose de l'enfant est une maladie également grave dont le pronostic quoique amélioré dans de grandes proportions par les nucléotides reste cependant assez sombre.

Nous ne ferons pas dans ce chapitre l'étude complète des leucémies aiguës renvoyant pour cela aux traités classiques. Nous rappellerons seulement qu'elles en sont les principaux signes cliniques en insistant davantage sur les lésions bucco-pharyngées et les variations hématalogiques dans les rapports avec les autres syndromes ulcéro-nécrotiques de l'oropharynx.

La première observation de leucémie est celle de Bennet en 1845 qui attire l'attention sur l'aspect blanchâtre du sang d'un malade.

Virchow montre que cet aspect chez ce malade est dû à des leucocytes surabondants et propose le nom de leucémie à la maladie.

Bonfils en 1856 montre dans une observation qu'à côté de la leucémie de Virchow existe des états voisins où s'observe une hypertrophie ganglionnaire chronique sans

hyperleucocytose. Trousseau l'appelle adénie et à la suite d'autres observations décrit la lymphadénie leucémique.

Ebstein en 1889 décrit la leucémie aiguë puis Frankel (1895) revient sur ce syndrome.

Cliniquement, la leucémie aiguë est marquée outre son début brutal par des lésions bucco-pharyngées généralement intenses ; signe clinique initial de la maladie dans 66 % des cas suivant Gilbert et Weil.

Mais ce début clinique correspond-il au début véritable de la maladie ?

Cette première question est malaisée à résoudre. Il semble cependant que les manifestations sanguines commencent bien avant la maladie confirmée et qu'avant cette « explosion » locale, il y aurait du côté amygdalien un signal symptôme qui consisterait en :

1^o hypertrophie en général importante de l'amygdale et qui ne serait pas limitée à cette dernière mais s'étendrait à tout le cercle de Waldeyer.

2^o Une sorte d'aspect opalin de l'amygdale, pseudo papillomateux.

Ces deux signes étant accompagnés de manifestations générales et hématologiques non absolues, mais faisant considérer le sujet comme suspect.

Si les phénomènes bucco-pharyngés, revêtant d'emblée l'aspect ulcéro nécrotique sont plus rares que les formes hypertrophiques, ou pseudo membraneuses, c'est l'évolution ultérieure la plus commune du processus.

Habituellement, au début, l'examen de la gorge montre de grosses amygdales rouges se recouvrant ensuite d'un enduit diphtéroïde où l'examen montre une association fuso-spirillaire très fréquente mais aucun bacille dipht-

térique. Si on examine à ce moment histologiquement l'amygdale (prélèvement) on constate des lésions ressemblant à celles des ganglions : à savoir, que les lésions initiales se trouvent dans les sinus séparant les follicules.

Puis au-dessous de la fausse membrane des ulcérations creusent la muqueuse plus ou moins profondément en cratère anfractueux sans bords à fond sanieux grisâtre recouvert de débris putrides. Le processus devient envahissant à la fois en surface et en profondeur et l'ulcéro-nécrose s'entoure d'une muqueuse œdématiée mais ne suppurant pas.

L'haleine est très fétide la dysphagie est très marquée et accompagnée d'un certain degré de trismus.

Fréquemment à côté de l'atteinte amygdalienne coexiste l'atteinte buccale. les gencives sont tuméfiées, puis ramollies, fongueuses, puis ulcéreuses avec apparition d'un liseré sphacélique gris noir au collet des dents recouvertes d'une sanie brunâtre, le processus pouvant s'étendre à toute la muqueuse.

Ces lésions sont très hémorragiques et saignent constamment. Le moindre contact détermine des hémorragies pharyngées ou gingivales abondantes, celles-ci coexistent avec du maéléna, des épistaxis et des hématuries, une augmentation des temps de saignement, de coagulation, un signe du lacet positif et une irrétractilité du caillot.

A côté de cette forme la plus fréquente de l'angine leucémique existent : des formes hypertrophiques simples d'où l'importance de la formule sanguine avant toute amygdalectomie ; des formes diphtéroïdes pures d'où la nécessité dans toute angine pseudo membraneuse traînante et non diphtérique, de faire un examen de sang (Marfan) ; des formes gangréneuses simulant le noma (Raymond et Philip).

Les ganglions sont hypertrophiés, surtout les ganglions sous angulo maxillaire et cervicaux. Ils sont durs mobiles, dépassant rarement le volume d'une grosse noisette. Cette hypertrophie ganglionnaire est plus générale moins systématisée que dans l'angine agranulocytaire ou dans l'angine a monocytes.

La rate et le foie sont modérément hypertrophiés.

Les signes infectieux sont très marqués : frissons, signes généraux intenses d'emblée avec asthénie particulièrement marquée, plongeant le malade dans un véritable tephos mais laissant l'intelligence intacte. les muqueuses sont pâles, la température est à 38°, 39° rémittente et très souvent le début se fera avec des douleurs articulaires simulant celles du rhumatisme aigu.

Un signe clinique également important dans la leucémie consiste dans la grande fréquence des douleurs osseuses qui ne se retrouvent jamais dans l'agranulocytose.

L'examen du sang montre :

1° un syndrome anémique avec un chiffre de globules rouges oscillant entre 2 et 1.000.000 avec anisocytose poikilocytose, polychromatophilie. Toute la gamme des cellules de la série rouge se déroule depuis les érythroblastos dont les mitoses ne sont pas exceptionnelles dans le sang, et les hématies nucléées jusqu'au hématies orthochromatiques.

2° Le syndrome leucocytaire varie suivant que nous aurons affaire à :

a) une leucémie à prédominance myéloïde ; myélocytes neutrophiles, 80 % et plus.

b) une leucémie à prédominance lymphoïde : lymphocytes embryonnaires 70 % et plus.

c) une leucémie à prédominance monoïdes : monoblastes et monocytes 80 % et plus.

d) une leucémie à prédominance indifférenciée ou 90 % et plus des leucocytes sont des cellules indifférenciées.

Dans les leucémies aiguës, la proportion des cellules jeunes et des éléments de transition est très forte par rapport au nombre des éléments adultes, conduisant à une formule très bigarrée des leucocytes.

Mais contrairement à ce qui se passe dans les leucémies chroniques, on observe que les éléments blancs adultes continuent à exister en valeur absolue relativement physiologique, ce qui prouverait que malgré la systématisation des lésions, il reste encore des zones hématogènes continuant à fonctionner avec un rythme normal de compensation (Fairen).

D'autre part, dans les leucémies les variations quantitatives donnent très fréquemment une hyperleucocytose à 30.000 par exemple, pendant quelques jours et une leucopénie les jours suivants (ces chutes leucocytaires étant en rapport avec l'action d'agents leucocytolytiques soit spontanée soit thérapeutique). Dans les syndromes agranulocytaires au contraire l'évolution est habituellement et a de rares exceptions près régulièrement inverse et en tous cas plus stable. On assiste à l'évolution d'une leucopénie progressive.

Et ceci pose le problème des rapports entre les leucémies aiguës leucopéniques ou aleucémiques et des syndromes agranulocytaires.

Ces leucémies aiguës leucopéniques sont des leucémies au sens qualitatif du mot et à évolution généralement aiguë. Elles sont marquées par une leucocytose très légère ou une leucopénie sanguine. Cliniquement, ce sont tous les signes d'une leucémie aiguë souvent extrêmement difficiles à différencier avec l'agranulocytose.

Dans le sang, on trouve outre la leucopénie, une diminution des éléments normaux au profit des éléments jeunes ou indifférenciés. On peut rencontrer tous les cas de leucémie lymphogènes, myéloïdes, monocytaires, mais à la différence de l'agranulocytose les formes jeunes abondent : prolymphocytes monoblastes, myélocytes, mastzellens, les globules adultes peu nombreux sont très fragiles surtout les lymphocytes et la plupart de ces derniers sont dépourvus de leurs granulations azurophiles caractéristiques. Les différences de volume des types lymphocytaires respectifs sont considérables, on trouve des cellules d'irritation de Turck. Enfin nous avons déjà insisté sur le caractère variable de la leucopénie.

La ponction sternale révèle une hyperplasie des tissus atteints qui d'après Sabrazes rapprocherait les leucémies des néoplasies, d'où la grande importance de cet examen.

Donc, si dans de nombreux cas, les analogies cliniques et la leucopénie rapprochent les leucémies aiguës des agranulocytoses, c'est l'étude qualitative des éléments blancs du sang qui permettra de faire le diagnostic. Cependant dans les syndromes agranulocytaires la formule sanguine n'a pas un caractère rigide et toujours nettement tranché. C'est pourquoi nous allons étudier maintenant les points communs existant entre ces deux maladies surtout chez l'enfant où le diagnostic différentiel se posera le plus souvent.

Cliniquement il y a en effet, de nombreux signes communs ; l'allure infectieuse fébrile, la déchéance rapide de l'état général, les phénomènes ulcéro nécrotiques et les suffusions sanguines bucco-pharyngées.

Les lésions ulcéro nécrotiques sont comme nous l'avons vu des plus fréquentes dans les leucémies aiguës et dans

l'agranulocytose. Dans les deux cas elles débutent par un enduit pseudo membraneux à partir duquel se fait l'ulcéronécrose. Elles sont susceptibles d'une aussi grande extension dans l'un ou l'autre cas. Il en est de même des suffusions sanguines bucco pharyngées existant aussi souvent dans les leucémies aiguës que dans l'agranulocytose de l'enfant, chez lequel le syndrome agranulocytaire est très souvent complexe et s'accompagne d'anémie avec thrombopénie. Le degré paraît peut être plus intense dans les leucémies mais le diagnostic n'en demeure pas moins presque impossible à résoudre.

Le retentissement ganglionnaire sera évidemment plus marqué, plus généralisé dans les leucémies aiguës que dans les agranulocytoses. Cependant, il ne faut oublier que dans l'agranulocytose de l'enfant ainsi que dans les syndromes agranulocytaires de l'adulte, soit post infectieux, soit toxiques, il y a également de façon assez fréquente des ganglions sous maxillaires ou cervicaux.

D'autre part, le problème peut se compliquer encore car il existe des cas de leucémie myéloïde leucopénique (Sabrazes) et même, quoique très rarement, des leucémies lymphogènes leucopéniques sans ganglions apparents.

La splénomégalie est également un gros signe de diagnostic. Dans les leucémies aiguës, elle est fréquente, pouvant même subir des variations importantes de volume, mais elle n'est pas constante et si la rate ne réagit habituellement pas dans les agranulocytoses elle peut être cependant palpable dans certains syndromes agranulocytaires toxiques ou infectieux.

Les douleurs osseuses des leucémies seraient peut être le seul signe indiscutable de diagnostic différentiel. En effet alors que la sensibilité à la pression de certaines régions

du squelette (sternum, épiphyses des os longs et de la face interne du tibia) est très fréquente au cours des leucémies aiguës, elle n'a jamais été signalée au cours des agranulocytoses.

D'autre part, il n'y a jamais d'hypertrophie thymique dans les agranulocytoses, mais celle-ci n'est pas rare dans les leucémies.

Dans les agranulocytoses les plaques de Peyer ne sont jamais hypertrophiées, elles le sont au contraire fréquemment et de façon importante dans les leucémies.

L'hématologie demeurera elle-même très souvent hésitante sur le diagnostic différentiel d'autant plus que les troubles de la série rouge viennent compliquer le diagnostic surtout chez l'enfant. En effet, les anémies graves de l'enfance sont des cryptoleucémies à de rares exceptions près et la ponction de la moëlle en permet le diagnostic.

Nous rappellerons simplement le rapport de Melle Weill au Congrès de Pédiatrie 1938 sur les anémies de la première enfance et la discussion de celui-ci. Un cas rapporté par M. le Docteur Grenet, à cette occasion, est du plus haut intérêt.

Il s'agit d'une fillette qui présente une anémie progressive suivie d'une leucopénie à 2.000 avec destruction progressive des granulocytes. Dans les quinze jours précédant la mort apparaît un syndrome leucémique avec plus de 100.000 GB. au mmc. (leucémie lymphoïde) l'autopsie montre des lymphomes dans tous les organes. Au moment où ce cas avait été observé, la ponction sternale n'était pas usitée. Nous voyons donc qu'à côté des cas typiques de leucémies aiguës avec hyperplasie quasi-néoplasique, avec insuffisance de transformation des cellules mères en cellules mûres, existent les formes sans hyperleucocytose

où leucopéniques des crypto leucémies pouvant simuler des accidents graves avec hypogranulocytose. De même, les syndromes agranulocytaires peuvent s'accompagner d'augmentation des leucocytes par exemple quand l'évolution se fait vers la guérison.

Ainsi nous avons signalé au chapitre des syndromes agranulocytaires post-infectieux l'observation de Sabrazes et Saric au sujet d'une femme de 25 ans qui fit une angine ulcéro nécrotique avec état toxico-infectieux grave, adénopathie, hémoculture positive au strepto, agranulocytose sanguine et dont la formule montra passagèrement 20.000, 30.000 G.B. par mmc. avec monocytose, agranulocytose et thrombopénie sans anémie.

De même, nous verrons à la fin de ce chapitre des observations de leucémies aiguës où le nombre des G.B. par mmc. ne s'éloigne guère de la normale ou lui est inférieur.

Cependant des modifications à la fois qualitative et quantitative dans l'évolution, seront des éléments importants de différenciation.

1^o Modifications quantitatives : la leucopénie dans les leucémies a des caractères variables évolutifs moins stables que dans les agranulocytoses. Généralement ou bien elle n'existait pas dès l'origine du syndrome, ou celui-ci ne reste pas leucopénique jusqu'au bout. La leucopénie cédant progressivement la place avec augmentation marquée des globules blancs ;

2^o Les modifications qualitatives : seront des éléments plus importants pour distinguer les deux maladies.

a) dans la série rouge nous avons déjà insisté en examinant l'hématologie de la leucémie aiguë sur le grand nombre des formes anormales des hématies dans le sang, dans l'agranulocytose au contraire le caractère aplastique

et prédominant, et on ne rencontre guère d'hématies nucléées. Les globules rouges ne présentent pas un si extraordinaire polymorphisme que dans les leucémies aiguës.

b) dans la série blanche.

Nous avons montré plus haut l'extrême bigarrure des globules blancs dans la leucémie aiguë typique quelque soit son caractère dominant. Celle-ci, avec la diminution des formes mûres en faveur des formes jeunes ou anormales, la prédominance des cellules de telle ou telle lignée (myélo, lympho, mono) suivant la variété en cause, la fragilité des globules blancs s'oppose à l'hypogranulocytose ou l'agranulocytose typiques dans laquelle les globules blancs sont des formes mûres, les poly. ont disparu mais sans être remplacés par des formes jeunes, les lympho, et les mono. sont également des cellules adultes qui peuplent maigrement les étalements de sang en l'absence des granulocytes.

Mais à côté de ces formes on voit des leucémies myéloïdes qui simulent un syndrome agranulocytaire. Ainsi dans l'observation 11 de Sabrazes et Saric chez une malade qui présentait des signes cliniques toxi infectieux à début brutal avec angine ulcéro nécrotique, la numération montra 2.000 G.B. ; 46 % poly. neutro 2%, métamyélocytes 18 % ; lymphocytes.

Cependant on n'observe pas dans l'agranulocytose l'abondance relative des éosinophiles et des mastzellens si représentative des leucémies myéloïdes aiguës.

Dans la leucémie lymphoïde : les prolymphocytes abondent, les lympho sont habituellement peu nombreux mais le problème peut se compliquer, du fait de l'observation au cours de l'agranulocytose, de cellules lymphoblastiques.

Dans le troisième groupe des leucémies à cellules monocytoïdes qui sont dues à l'hyperplasie systématisée du tissu réticulo endothélial, source des monocytes, Sabrazes cite une observation où, à côté de l'hyperplasie, l'examen de sang et la ponction sternale montraient la grande diminution des éléments granuleux de la moelle osseuse, l'auteur conclue à une agranulocytose mais en insistant sur la parallélisme entre ce tableau et celui d'une leucémie à monocytes.

Finalement, même après autopsie prématurée et recherches hématologiques minutieuses des incertitudes peuvent rester dans l'esprit ne rendant pas toujours possible la démarcation entre l'agranulocytose et les leucémies aiguës leucopéniques, surtout les leucémies aiguës, lymphogènes et les leucémies monocytaires.

Le diagnostic serait encore compliqué par l'existence de cas d'agranulocytose évoluant vers la leucémie aiguë et plus rarement de leucémies aiguës évoluant vers l'agranulocytose, mais le plus souvent la ponction sternale préciserait le caractère de la maladie :

Des épreuves techniques complémentaires pour faciliter le diagnostic entre les leucémies leucopéniques et l'agranulocytose seront alors effectuées :

1^o la ponction de la rate.

Les résultats de la ponction de la rate ne doivent pas être sous-estimés dans le cas de myélose ou de lymphadéno leucopénique ou aleucémique. Par contre une rate d'agranulocytose au point de vue cytologique ne livre guère le secret de l'affection.

2^o la ponction sternale :

Nous ne reviendrons pas sur les indications de toute première valeur fournie par cette recherche.

3° L'épreuve hématologique à l'adrénaline de Benhamou.

Nous en avons déjà indiqué la technique.

Dans les leucémies, il se produit une chasse leucocytaire qui peut parfois doubler le chiffre de la leucocytose pré-existante. Elle se prolonge bien plus longtemps que chez l'homme normal ainsi que l'a montré Ch. Aubertun.

Dans les hémopathies agranulocytaires elle produit toujours l'apparition, dans le sang circulant, des formes cachées dans les profondeurs des organes, la capacité de chasse est ici très diminuée (7.000 contre 25.000 chez l'homme normal) sans que le nombre des granulocytes se soit sensiblement augmenté.

4° L'enrichissement du sang :

On désigne ainsi une épreuve qui se propose de séparer par centrifugation les éléments du sang : hématies, leucocytes, plaquettes, plasma, en des couches distinctes dans un tube et d'accumuler de cette façon les G.B. en un petit espace où il sera facile de les prélever pour des étalements sur lamelle et sur lame.

Quel est le comportement du tissu réticulo-endothélial dans les états agranulocytaires et les leucémies leucopéniques. Sabrazes et Saric ont fait à ce sujet une étude d'ensemble et ont trouvé que dans les agranulocytoses cette hyperplasie est médiocre comparativement à ce qui se passe dans les leucémies.

Une autre différence existe qualitativement dans les deux cas, l'activité des histiocytes, qui se réveille et s'exalte, mais c'est la lignée qui en découle qui varie.

Dans les leucémies, ils sont aiguillés vers la formation d'hémocytoblastes.

Dans les agranulocytoses au contraire les histiocytes

se mobilisent et passent directement dans le sang circulant se sont les cellules histiocytaïres monocytoïdes.

Il est des cas intermédiaires que nous avons déjà signalés dans lesquels des indices leucémoïdes se manifestent dans le sang et dans les organes hémopoïétiques chez des sujets atteints d'agranulocytose proprement dite de Schultz ou de syndromes agranulocytaires complexes. C'est ainsi que l'on a vu apparaître des formes cellulaires jeunes ou anormales au cours d'agranulocytoses qui n'étaient nullement des leucémies méconnues mais qui commençaient à en prendre le masque.

Chez certains sujets en effet l'effondrement des granulocytes se continue sans capacité de réaction ou avec de faibles velléités de ce genre.

Chez d'autres le drame est le même au début, mais une réaction s'ébauche, le processus de régénération dépasse le but, c'est une leucémie se manifestant dans la lymphocyto-genèse ou la monocytogenèse plutôt que dans la myélopoïèse mais pouvant s'aiguiller aussi dans ce sens.

Cependant la discussion persiste toujours sur la véritable nature de la maladie ; est-ce une crypto leucémie qui prend au début la marque d'une agranulocytose, ou est-ce une agranulocytose vraie évoluant vers une leucémie ? , il faudrait avoir avec les résultats de l'examen de sang ceux non moins indispensables de la ponction sternale.

Il y aurait donc dans ce rapport entre les organes hémopoïétiques et le sang, un facteur insuffisamment étudié, qu'en pourrait appeler seuil de l'élimination des éléments médullaires dans le sang. C'est donc la « vélopathie qu'il faudrait préciser plutôt que le diagnostic hématologique et il faudrait peut être abandonner la terminologie de leucémie pour celle de myélose leucémique ou aleucémique ce qui ne risquerait pas d'engendrer les confusions » (Sabrazes).

De même, il est certains cas de leucémie lymphoïde qui se transforment secondairement : ainsi le cas de Fiesinger et Boudin rapporté à la fin du chapitre et où survint une angine ulcéro nécrotique avec syndrome agranulocytaire complexe après sept séances de radiothérapie chez une malade qui présentait une leucémie lymphoïde aiguë.

Nous ne dirons qu'un mot des leucémies chroniques dans lesquelles les lésions pharyngées sont en marche torpides et progressive, aboutissant très souvent à l'ulcéro nécrose, mais inconstantes et accompagnées des syndromes caractéristiques : rate, ganglions, évolution chronique, faisant soupçonner le diagnostic et faire un examen de sang révélateur.

OBSERVATIONS

Leucémie aigue avec anginẽ ulcéro nécrotique grave chez un enfant de 9 ans.

Kizoulis (in *Arch. Mal. des enfants*, avril 1934).

J.O... 9 ans consulte le 7 février 1933 pour angine aiguë avec signes généraux graves la maladie a débutée il y a 21 jours par grand frisson, avec fièvre, deux jours après l'enfant se plaint de la gorge et on constate des ganglions sous-maxillaires, le surlendemain l'haleine est très fétide, les signes généraux intenses la température oscillant entre 38° et 40° avec asthénie de plus en plus marquée.

Le 19^{me} jour avant veille de la consultation on voit sortir de sa bouche une salive sanguinolente et des débris nécrosés, le lendemain éruption de purpura sur tout le corps (les seuls traitements qu'ait suivi l'enfant jusque-là sont des gargarismes et des collutoires).

A l'examen l'enfant a un faciès de maladie infectieuse grave, une asthénie sidérante, température à 38°5. Les ganglions sous-maxillaires sont tuméfiés des deux côtés douloureux sans périadénite il n'y a aucun ganglion ailleurs. On constate sur la peau des taches de purpura de dimensions variables.

Une petite ulcération se voit à la commissure labiale droite. Le pharynx présente des ulcérations nécrotiques graves. La luette manque totalement et les lésions voisines du palais présentent des ulcérations qui paraissent perforantes car on voit s'écouler des narines une sécrétion

sanguinolente. Le pilier antérieur droit est complètement détruit et à la place de l'amygdale droite il y a une ulcération profonde. D'autres ulcérations se voient sur l'amygdale gauche et toutes sont recouvertes d'un enduit pul-tacé jaunâtre tandis que les parties environnantes saines se présentaient sous un aspect normal sans réaction inflammatoire.

Le foie est un peu gros la rate dépasse les côtes de deux travers de doigt il existe des douleurs aux membres inférieurs.

Examens de laboratoire.

L'examen de l'exsudat signale uniquement de nombreux bacilles fusiformes de Vincent mais aucun bacille diphtérique.

Sang : G.R. 3.200.000 anisopoikilocytose plus polychromatophilie. G.B. 9.600. Poly neutro, 52 %, éosino, 3 %, lympho 28 %, Grands mono 13 %, métémyélocytes 2 %, myéloblastes 2 %.

Cet examen de sang ne permet pas de classer définitivement le syndrome et on pense à une angine de Vincent ulcéro nécrotique que l'on traite par des lavages de gorge avec ponction au calcium et sérum de cheval en intra musculaire contre la diathèse hémorragique.

Le 16 février la maladie s'est aggravée au point que le voile du palais est entièrement détruit, les régions voisines sont couvertes d'un enduit très épais et grisâtre, l'haleine est de plus en plus fétide, l'examen de sang du 18 février montre 2.200.000 G.R. avec les mêmes altérations 16.500 G.B. dont 6 % poly neutro, 11 % myélocytes, 52 % myéloblastes, 16 % lympho, 7 % cellules de Rieder.

La mort survient rapidement.

Il s'agit donc d'une leucémie aiguë d'évolution rapide à type de maladie infectieuse grave avec angine ulcéro nécrotique, diathèse hémorragique anémie grave, présence dans le sang des éléments leucémiques, tuméfaction de la rate et du foie. Douleurs osseuses.

Leucémie aiguë a myélocites avec angine gangréneuse.

Observation de MM. F. Le Chuiton et Ch. Bondet de la Bernadie). Homme de 50 ans entre le 28 juillet 1927 à l'hôpital pour adénite sous maxillaire et angine.

L'adénite est chronologiquement antérieure à l'angine.

Le 29 juillet on observe les signes suivants :

Etat ataxo-adyynamique dyspnée, teint jaune sans coloration ictérique.

Un certain degré de tachycardie et d'arytmie.

On constate sur l'amygdale gauche en arrière du pilier antérieur une ulcération grisâtre et saignante reposant sur une base indurée accompagnée d'œdème vélo-palatin, une adénopathie sous maxillaire gauche, ganglions durs mobiles sans périadénite.

Le foie est gros douloureux à la pression, la rate est percutable. Pendant toute la durée de la maladie la fièvre oscille de 37°5 à 39°7 (température axillaire).

L'angine ulcéreuse prend peu à peu l'aspect gangréneux, en même temps que l'état général fléchit de jour en jour.

Le 12 août, jour de la mort, la gangrène a envahi l'épiglotte et même les cordes vocales.

La numération globulaire pratiquée le 3 août donne :

G.R. 3.596.000

G.B. 51.159

taux.

Formule sanguine :

Myélocytes 66

Métamyélocytes 15

Polynucléaires 5

Monocytes 5

Lymphocytes 6

Le 12 août, jour de la mort, le chiffre des G.R. descend à 2.480.000. Les G.B. atteignent 61.225 le 9 août pour tomber brusquement à 34.100. le 12 août.

Notre cas présente donc le tableau clinique d'une leucémie aiguë avec absence d'hémorragie.

Une déglobulisation rapide. La chute brusque des globules blancs ce jour là est aussi à remarquer.

L'intérêt de cette observation est cette prédominance absolue des myélocytes dans la formule.

Leucémie aiguë leucopénique à lymphocytes.

Observation de Sabrazes et Saric, *in Agranulocytose et leucémie aiguë*. X..., homme de 27 ans fébrile, anémique, asthénisé, souffre d'une stomatite et d'une angine gangréneuse hémorragique avec trismus. A l'examen on constate de la dyspnée avec tirage, une écume sanguinolente qui s'écoule des lèvres. La région angulo maxillaire droite est le siège d'une tuméfaction diffuse débordant la ligne médiane, douloureuse, et de dureté ligneuse, le plancher buccal est gonflé par un œdème et il existe de petits ganglions cervicaux axillaires et inguinaux non douloureux.

La rate est percutable aucune tache purpurique sur la peau, le signe du lacet est négatif.

La numération montre 2.635.000 G.R., 6.200 G.B. poly neutro 4%, lymphocytes (formes jeunes intermédiaires et mures) 96%. On fait un abcès de fixation plus de l'électrargol.

Le lendemain on constate 18% poly neutro, 74% de lymphoblastes et de lymphocytes. La mort survient le lendemain.

Leucémie aiguë leucopénique à lymphocytes avec agranulocytose totale

Observation Sabrazes et Saric, *in agranulocytose et leucémie aiguë*. Jeune fille de 20 ans, hospitalisée avec le diagnostic d'angine diphtérique souffre depuis dix jours de dysphagie progressivement croissante température 39° pouls 120, pâleur extrême, haleine très fétide.

On constate un enduit pseudo membraneux grisâtre très adhérent englobant la luette et les amygdales avec

tuméfaction de tout l'oropharynx aucun ganglion même cervical, la rate n'est pas perceptible, il n'y a rien ailleurs.

Dans la nuit suivante la malade expectore une grande quantité de sang provenant des amygdales.

Les numérations montrent le 10 février : 2.500.000 G.R., 3.000 G.B., Poly 0 %, Lymphocytes 51 %, Lymphoblastes 29 %, mono 12 %, Cellules jeunes 4 %.

Le 12 février 2.790.000 G.R., 2.990. G.B., 0 % poly, lympho 51 %, Lymphoplastes 31 %, mono 4 %, cellules jeunes 7 %.

La mort survient le lendemain.

Dans ce cas il existait une angine gangréneuse extrêmement envahissante avec des suintements hématiques dans l'arrière gorge coupés d'hémorragies profuses. Le diagnostic de leucémie lymphogène aiguë repose avant tout sur les constatations hématologiques mais ce qui fait la particularité de cette observation, est l'agranulocytose totale qui l'accompagne.

Lymphomatose aleucémique avec anémie et agranulocytose ayant présentée une poussée leucémique transitoire.

Observation Roche et Moser in « Bull. Mem. Soc. Méd. hôp. Paris », 1926, N° 40.

Femme de 39 ans, souffrant d'une angine à fausses membranes avec signes généraux graves. Celle-ci cède en trois semaines mais la malade reste pâle, anémiée, fébrile (39°, 40°).

Il n'y a ni hémorragie, ni ganglions, ni splénomégalie.

Les amygdales restent grosses sans exsudat, pas de Loeffler. L'examen de sang montre : 1.692.000 G.R., 3.720 G.B., 90 % lympho, poly 10 %.

Le lendemain 1.643.000 G.R., 930 G.B., poly 10 %, lympho 88 %, moyens mono 2 %.

On pense à une agranulocytose mais cliniquement on constate l'apparition de ganglions cervicaux axillaires et inguinaux.

10 jours après l'hospitalisation une nouvelle numération montre 2.309.500 G.R., et 53.940 G.B. tous les leucocytes sont extrêmement altérés.

Cliniquement on constate une température à grandes oscillations irrégulière, avec asthénie particulièrement intense au moment des phases d'apyrexie. L'ulcéro-nécrose s'est accentuée.

Deux mois après le début de la maladie le sphacèle a complètement disparu, fait place à une cicatrice déprimée l'ulcération ne se reforme pas, mais on constate une nécrose osseuse qui persiste.

A cette date la numération montre : 980.000 G.R. ; 8.180 G.B. ; poly 17,6 % ; lympho 7.8 % ; mono 6.1 % en outre existence de grands éléments mononucléés (40 %) éléments rappelant les lymphoblastes.

20 jours après cette numération une deuxième examen montre : 1.720 G.R. ; 18.650 G.B. ; 21 % poly ; 8,7 % de lympho ; mono 4 % et 68.5 % des grands éléments mononucléés déjà signalés.

L'état général s'aggrave de plus en plus, la mort survient 15 jours après dans la cachexie.

Agranulocytose avec angine ulcéro nécrotique ayant évoluée vers une leucémie à monocytes.

Observation Beliard et Le Bourg « *Revue de Stomato* » novembre 1933, N° 35. Homme de 56 ans, chez lequel la maladie débute brusquement le 2 décembre 1932 par frissons, température, asthénie progressive douleurs de gorge.

Les lésions buccales prennent une allure ulcéro nécrotique en même temps que les douleurs s'accroissent. Le malade est hospitalisé.

L'asthénie est extrême, température à 40°. On constate une large ulcération du palais avec tuméfaction déplaçant le sillon naso génien au niveau de la fosse canine.

Cette tuméfaction est douloureuse et dure à la palpation. Il n'y a aucun trismus aucun ganglion.

Sang : 1.840.000 G.R. ; 5.000 G.B. ; poly 27 % ; le 17 décembre 1932.

Le 9 janvier 1933 : 1.850.000 G.R. ; 2.680 G.B. ; poly 9 % moyens et grands mono 84 %, l'évolution se fait vers un syndrome sub leucémique avec anémie qui se terminera par la mort.

Agranulocytose avec angine ulcéro nécrotique ayant évoluée vers une leucémie lymphogène.

Observation de C. Cohen et Schaellinck, « *La pathologie inf.* décembre 1931 ». Fillette de cinq ans, consulte le 11 juin 1931 pour angine avec signes généraux graves. L'enfant pèse 12 kgr.600 le visage est d'une pâleur livide l'amygdale droite est volumineuse avec une petite plaque de nécrose à son pôle supérieur pas de bacilles diphtérique dans la gorge. On constate une adénite sous maxillaire droite. Le foie un peu gros, la rate normale. Un léger souffle systolique de la pointe.

Une hémoculture est négative. On pratique une transfusion de 100 cc. de sang maternel ainsi qu'une injection de 20 cc. de sérum anti strépto.

L'ulcération amygdalienne s'étend.

Le 15 juin, transfusion 100 cc. traitement local de la gorge plus injection de 0.60 de sufar.

Le 16 juin, la pâleur et les signes généraux sont aussi marqués suffusion sanguine du pilier antérieur droit, gagnant le voile (10 cc. de sérum de Vincent)..

Deux numérations faites entre temps avaient montré : G.R. 2.500.000, à 1.800.000 ; G.B. 5.500 à 1.900 ; poly. 8 % à 0 % ; lympho, 54 % à 18 % ; mono 8 à 80 % ; myélo. 26 à 10 %.

Le 17 juin, l'amygdale débarrassée de l'enduit noirâtre montre une ulcération atone. La température tombe et se maintiendra à 37° jusqu'au 26 juin. Dans l'intervalle, apparaissent des hémorragies pharyngées et du purpura pendant toute cette période on a fait tous les deux jours

des transfusions de 100 cc. ainsi que du sérum de Vincent, 40 cc. par jour.

Le 26 juin, vaste perte de substance du pôle supérieur de l'amygdale, peu à peu, l'ulcère nécrose amygdalienne se comble.

Le 12 juillet l'adénopathie a disparue, l'enfant a grossi de 2 kg. elle se lève.

Le 31 juillet un examen montre 5.500.000 G.R. ; 5.800 G.B. ; 8 % poly lympho ; 32 % lymphoblastes 32 % mono. 18 %. L'enfant sort de l'hôpital le 27 août, après qu'une dernière numération ait montré : 4.120.000 G.R. 6.200 G.B.

On la remène quatre jours plus tard. Dès le lendemain de sa sortie, elle avait eu de la fièvre et mal à la gorge. On constate une nécrose sur l'amygdale *gauche*.

Sang : 50.000 G.B. La plaque de nécrose disparaît en quelques jours.

Le 7 septembre la température a diminuée mais la pâleur est cirreuse est l'adénopathie angulo maxillaire très dure.

Le 20 septembre la température remonte, il y a 176.000 G.B. par m.c.c. transfusion radiothérapie. Mort.

Agranulocytose de Schultz chez un enfant de 4 ans avec transformation six mois plus tard en leucémie.

Observation Mikulowski in « *Le sang* », 1934. Garçon de 4 ans, chez lequel la maladie a débuté de façon aiguë fébrile par angine ulcère nécrotique asthénie, agranulocytose totale, éosinophilie, thrombopénie, ictère, puis écoulement séreux de l'oreille avec nécrose des tympans.

Après suppuration de l'épanchement otique au sixième jour de la maladie, apparition de granulocytes dans le sang. L'enfant entre en convalescence, la guérison est très rapide.

Pendant six mois l'enfant est très bien portant, le septième mois il tombe malade présente une anémie rapi-

dement progressive avec asthénie, il arrive agonisant à l'hôpital et meurt quelques heures après son admission.

Un examen de sang avait montré une formule de leucémie lymphatique confirmée à l'autopsie. Cette observation d'agranulocytose typique qui après une période de six mois pendant laquelle l'enfant était guéri cliniquement se continua par un syndrome de leucémie lymphatique, est rapproché de l'observation de Schaeffer au sujet d'un homme de 45 ans, celui-ci qui avait présenté une agranulocytose type Schultz avec angine ulcéro nécrotique et leucopénie à 850, guérie cliniquement et hématologiquement, fit un mois après la guérison, une leucémie aiguë avec 70.000 G.B. et 70% de myéloblastes et mourut en un mois.

Il en est de même de l'observation de Colarizi qui chez un enfant de six ans fit une myélose globale aplastique subit après une guérison apparente un retour offensif sous forme de leucémie aiguë lymphoblastique avec hémorragie, rapidement suivie de mort.

Angines ulcéro-nécrotiques avec neutropénie et hypogranulocytose évoluant vers une leucémie aiguë à cellules indifférentiées.

Observation Laporte in thèse Urlicht, Toulouse, 1937.
— M^{lle} X. 16 ans entre le 3 février 1937 dans le service du Professeur Laporte, sa mère est morte à 29 ans de bacillose pulmonaire et une cousine germaine est épileptique. A 11 ans la malade elle-même a fait deux crises d'épilepsie traitée par le gardénal.

La maladie actuelle débute en pleine santé le 16 janvier 1937 par une angine rouge elle se repose trois jours puis reprend son travail se trouvant guérie ; il persiste une certaine fatigue malgré que l'angine du début ait tout à fait disparue.

Le 27 janvier la malade fatiguée et fébrile s'alite.

Le 29 janvier on constate : température élevée asthénie,

céphalée, troubles digestifs puis le lendemain epistaxie très abondante, on pense à une typhoïde. Mais l'examen pharyngé montre une angine ulcéro-nécrotique droite sans dysphagie, mais avec ostéalgie il n'y a pas de stomatite mais une très légère réaction ganglionnaire. La rate est très peu augmentée, palpable à l'inspiration forcée on constate d'autre part, un léger syndrome hémorragique avec épitaxis à répétition mais sans purpura.

Plusieurs examens de sang montrent :

2 février 625.000 G.R. ; 721 G.B. ; 12 % poly ; 70 % lympho.

4 février 800.000 G.R. ; 700 G.B. ; 2 % poly ; 62 % lympho.
15 % mono.

8 février 750.000 G.R. ; 600 G.B.

12 février 35 % poly ; 29 % lympho. ; 38 % mono.

20 février 930.000 G.R. ; 1.240 G.B. ; 40 % poly. ; 41 % lympho. ; 19 % mono.

2 mars 2.700 G.B. ; 59 % poly ; 24 % lympho. ; 17 % mono.

Pendant toute cette période la malade a eu en outre de l'hépatrol injectable et per os des transfusions de sang (4.100 cc. en 26 séances).

La malade se sent mieux malgré un certain état fébrile et à la demande de sa famille rentre chez elle où l'état est bon pendant 15 jours.

Brusquement fin mars apparaît une leucémie aiguë avec adénopathie considérable sans périadénite, la rate est volumineuse, dure, on constate de l'anémie.

Examen de sang :

2 avril : 4.400.000 G.R. ; 100.000 G.B. ; 40 % poly neutro ;
lympho 1 % ; mono 6 % ; cellules souches 53 %.

15 avril : 3.775.000 G.R. ; 85.000 G.B. ; 37 % poly lympho ;
11 % ; mono 24 % ; cellules souches 28 %.

22 avril : 4.730.000 G.R. ; 66.300 G.B.

5 mai : 3.446.000 G.R. ; 61.400 G.B.

On pratique la radiothérapie mais après une séance on constate l'aggravation des signes généraux avec purpura hémorragique sur presque tout le corps. La mort survient le 6 mai. Pas d'autopsie.

Leucémie lymphoïde splénomégalye ayant évolué après traitement radiothérapique vers agranulocytose avec anémie et thrombopénie.

Observation *Fiessinger et Boudin*, « *Le sang* », 1936, tome I. — E.L. 58 ans, souffrant d'asthénie croissante depuis trois mois avec troubles digestifs et adénopathie sous angulo maxillaire et cervicale consulte le 21 août 1935, diagnostic : leucémie lymphoïde chronique.

Sang : 4.080.000 G.R. ; 70.200 G.B. ; 85 % moyens mono.

On institue un traitement radiothérapique, séances : les 31 août, 4, 7, 18, 21, 24 septembre.

Le malade qui avait présenté à la suite de la séance du 4 des épistaxis et gingivorragies avec asthénie continue à être très faible et à avoir des gingivorragies.

La séance du 27 septembre est suivie de frissons répétés pendant une heure et de fièvre à 40° disparue le lendemain.

Le 4 octobre séance ; le malade est de plus en plus fatigué, anorexique amaigri, asthénisé, présentant des douleurs diffuses à l'angle de la mâchoire avec des gingivorragies de plus en plus abondantes. Il est alors hospitalisé.

L'examen montre un facies terreux avec asthénie profonde, une haleine fétide, des gencives tuméfiées saignantes, avec de multiples petites ulcérations. Il n'y a ni angine, ni stomatite, mais une adénopathie généralisée très importante dans la région cervicale gauche où les ganglions sont durs mobiles et douloureux.

La rate est grosse et dure.

12 octobre : 2.120.000 G.R. ; 1.800 G.B. ; 8 % poly.
82 % mono.

15 octobre : 1.850.000 G.R. ; 200 G.B. ; lacet positif ; temps de saignement 15'.

Traitement : thérapeutique, symptomatique, plus toni cardiaque, plus hygiène buccale plus nucléotides 10 cc. tous les jours.

L'amélioration est très nette, l'asthénie diminue,

l'état général est meilleur, les gingivorragies cessent, la rate diminue de volume.

Le 21 octobre on trouve : 1.721.000 G.R. ; 7.000 G.B. ; mais l'amélioration ne s'accroît pas.

Le 12 novembre, la rate augmente de volume la température monte à 39° ; le nombre des globules blancs oscille entre 3.000 et 8.000.

Le 18 novembre l'haleine est plus fétide, les gingivorragies apparaissent intenses.

Le 20 novembre apparaît une plaque sphacélique de noma gingival droit en regard d'une molaire. Cette plaque s'étend les jours suivants, l'haleine est horriblement fétide et il y a de petites ulcérations sphacéliques sur les gencives.

Le 26 novembre l'escharre s'étend et une angine ulcéro-nécrotique apparaît au niveau de l'amygdale droite.

Le 28 novembre les deux amygdales sont atteintes et présentent tous les caractères d'une angine agranulocytaire. On pratique des transfusions et la thérapeutique classique par les nucléotides mais l'évolution se termine par la mort le 12 décembre.

Ainsi sur le tableau leucémique est apparue une agranulocytose avec thrombopénie intense et anémie prenant le type d'anémie pernicieuse aplastique. L'ensemble réalisant un tableau comparable à celui de l'aleucie hémorragique de Frank.

Un des côtés les plus intéressants de l'observation consiste dans le fait que la radiothérapie semble avoir déclenché un état d'inhibition de la moelle osseuse.

Le second trait important est l'apparition tardive du noma d'abord, puis de l'angine ulcéro-nécrotique laquelle présente tous les caractères cliniques de l'angine agranulocytaire.

Leucémie myéloïde ayant évolué vers une agranulocytose typique.

Observation. — Docteur Maldaque, in « Archives Méd. des enfants », 1934, p. 427. — Enfant de 7 ans qui

est hospitalisée le 6 septembre 1929 pour leucémie myéloïde avec splénomégalie.

La fillette n'a pas d'hémorragie; pas de température, la numération montre 1.600.000 G.R.; 670.000 G.B.; 69% de myélocytes; poly 18%; éosino 3%; baso 6%; lympho 1%.

Le traitement consiste en 10 séances de radiothérapie.

Le 6 octobre numération: myélocytes 26%; poly 73%; mono 1%; lymph. 7%.

La malade sort sur la demande de ses parents.

Le 10 décembre elle est hospitalisée à nouveau. Température à 40°, toux vomissements épistaxis, gros caillots derrière la lnette, la rate est normale.

Sang: G.R.: 1.690.000; G.B. 521.

L'état général empire, le nombre des globules blancs le lendemain n'est plus que de 191 par mmc. (pas de détails sur la formule leucoocytaire); l'évolution se fait vers la mort qui survient le 13 décembre.

Angines à Monocytes

On connaît en clinique des états caractérisés par une angine plus ou moins sévère avec adénopathie importante leucocytose et pourcentage sanguin voisin de celui des syndromes agranulocytaires, c'est-à-dire avec inversion de la formule et prédominance constante souvent très importante des mono. sur les granulocytes qui peuvent être même presque totalement absents.

Cependant dans ses formes classiques l'angine a monocytes de laquelle on aurait rapproché à tort la fièvre ganglionnaire de Pfeiffer où l'atteinte de la gorge est habituellement très discrète (J. Comby, Cathala) ne présente guère le caractère ulcéro nécrotique de l'angine agranulocytaire par exemple.

En effet classiquement cette variété d'angine se présente soit sous la forme érythémateuse, hypertrophiante, exsudative et diphtérique. Il est déjà moins fréquent de voir une angine ulcéreuse simulant l'angine de Vincent, quant à la forme ulcéro-nécrotique où le processus creusant acquiert une certaine intensité, elle serait soit assez rare (de Lavergne et Pillod) soit une infection surajoutée (Chevallier). Les mêmes divergences se manifestent dans l'explication des causes profondes de cette angine à monocytes. Certains voient en elle une réaction banale simple adénite infectieuse avec syndrome sanguin ; d'autres, avec P. Chevallier, une maladie spécifique due à un virus inconnu.

La maladie est très fréquente et se voit à tous les âges et surtout chez les enfants de plus de dix ans et les adultes jeunes. On peut observer un aspect pseudo épidémique mais le plus souvent elle revêt un type sporadique à partir duquel on ne peut guère porter de conclusions épidémiologiques.

Cliniquement le début est brusque, les signes généraux et une fièvre à 39°, 40° ouvrent la scène. L'angine est cliniquement une des manifestations les plus importantes de la maladie.

C'est au premier chef une amygdalite dont nous avons indiqué la diversité des aspects. Dans la forme ulcéreuse, elle peut simuler l'angine lacunaire ulcéreuse de Mouré où les ulcérations sont toujours superficielles, étendues, modérées et multiples ; soit l'angine de Vincent où le processus devient déjà plus térébrant, soit enfin l'angine ulcéro-nécrotique dont le lieu d'élection primitif est toujours l'amygdale, puis s'étend aux piliers, au voile, à la

luelle. Ceci, en même temps qu'il creuse plus ou moins profondément, présentant tous les caractères cliniques de l'ulcéro nécrose examinée dans l'étude des phénomènes bucco pharyngée de l'angine agranulocytaire.

La poussée ganglionnaire est également un signe de premier plan il s'agit de petits ganglions de consistance ferme roulants sur le doigt sensibles mais généralement peu douloureux sans périodénite apparus d'abord à la nuque puis sous angulo maxillaire sous claviculaire unilatéraux puis bi-latéraux et se généralisant ensuite aux aisselles, aux aines, rétrocruraux etc..., puis rétrocedant vers le 5^e, 6^e jour de l'évolution sans cependant disparaître tout à fait. La rate est également augmentée de volume, et le plus souvent palpable.

Mais ce qui a toujours frappé les observateurs avec l'angine et l'adénopathie se sont les changements manifestés dans la formule sanguine.

La leucocytose est toujours assez importante oscillant entre 8.000 et 30.000. Cette leucocytose étant moins intense dans les cas sporadiques que dans les cas épidémiques. Elle se fait au dépend des polynucléaires qui tombent de 65 % à 45, 30 % et peuvent de façon passagère disparaître totalement du sang : c'est donc la lympho monocytose qui signe la maladie.

Les lymphocytes atteignent 40, 50 % et en valeur absolue la lymphocytose a pu s'élever jusqu'à 15.000. A côté des formes normales (petits lymphocytes moyens mononucléaires avec ou sans grains azurophiles) on trouve toutes les variétés prolymphocytes lymphoblastes).

La monocytose s'observe au même titre que la lymphocytose et habituellement plus importante que cette

dernière (30, 50, 60 %) l'augmentation est dans la règle à la fois absolue et relative atteignant 7.000 ; 11.000 mono. par mmc.

Ici encore à côté des formes normales (grands mono, avec ou sans grains azurophiles et formes intermédiaires) sont associées des formes anormales de monoblastes, leucoblastes, cellules embryonnaires etc...

Les polynucléaires neutrophiles sont le plus souvent normaux d'aspect mais beaucoup moins nombreux dans leur pourcentage que normalement (20, 30 %).

C'est une neutropénie très tenace qui peut n'être que relative et due à l'hyperleucocytose. Mais il est des cas, plus fréquents que l'on ne le pense, où l'hypogranulocytose est réelle. En particulier, dans les cas limites où le nombre des globules blancs est à peu près normal.

Cependant, même dans ses formes atypiques, la monocytose prime l'hypogranulocytose.

La maladie évolue suivant P. Chevallier en trois phases :

1^o Pseudo-leucémique avec des formes de type leucoblastique en très grand nombre ;

2^o Phase à mononucléaire anormal caractérisant la période d'état ;

3^o Phase lymphocytaire signant la convalescence.

Le diagnostic peut être difficile.

a) Avec l'angine des syndromes agranulocytaires, car dans un grand nombre de cas d'angines à monocytes avec ulcéro nécrose plus ou moins étendue, l'aspect clinique ne permet pas de faire le diagnostic différentiel entre les deux processus. Nous avons en effet des signes généraux graves, une angine ulcéro nécrotique, une adénopathie plus ou moins marquée.

Quelques nuances feront porter l'un ou l'autre de ces

diagnostics. Suivant l'intensité des caractères de l'adénopathie, le caractère hémorragique des lésions pharyngées, le caractère toxi infectieux des signes généraux.

L'hématologie peut aussi donner des résultats décevants les syndromes agranulocytaires pouvant s'accompagner de monocytose importante (Aubertin, Simcnat) d'autre part les cas sont fréquents où l'hyperleucocytose est très peu marquée.

b) Avec les leucémies aiguës : la phase de début est cliniquement à peu près la même. Les lésions pharyngées graves et fréquentes avec tendance aux hémorragies. Mais ces dernières acquièrent dans les leucémies des caractères d'intensité remarquables : hémorragies buccales, nasales, cutanées, sous cutanées, parenchymateuses. Dans les deux maladies, on observe une augmentation du temps de saignement, du temps de coagulation, un signe de lacet positif ; tout cela indiquant une thrombopénie assez intense. Hématologiquement, le diagnostic est donc très délicat dans ces cas limites et P. Chevallier insiste sur le caractère pseudo leucémique de la formule sanguine à la période de début de l'angine à mono. D'autre part, dans les deux cas, l'étalement de sang montre une augmentation pouvant porter uniquement sur les monoblastes et sur les monocytes avec diminution aussi bien en valeur relative qu'en valeur absolue des granulocytes.

Un caractère différentiel intéressant d'après Nuffeldt consisterait dans le fait que les troubles sanguins de l'angine à monocytes ne s'accompagneraient pas d'anémie importante à la différence de ce que l'on observe dans les leucémies aiguës.

c) Avec l'angine de Vincent, nous verrons à l'étude de ce chapitre que l'autonomie de ce syndrome est contre-

versée par de nombreux auteurs et que l'on devrait considérer la symbiose fuso-spirillaire de la cavité bucco pharyngée comme banale. Le problème se complique encore par le fait de savoir si cette association s'est développée secondairement sur une angine à monocytes, si elle lui était primitive ou s'il s'agit d'une forme clinique fuso-spirillaire d'une angine à monocytes.

Seule l'évolution à la fois clinique et hématologique viendra confirmer un diagnostic d'angine ulcéreuse avec manifestations monocytaires que la présence des adénopathies aura permis de soupçonner.

Le diagnostic d'angine à monocytes fait, le traitement consistera surtout en bains ou attouchement locaux sans user de topiques ou d'antiseptiques irritants : gargarismes à base de salicylate de soude cristallisé 10 gr. et d'eau chloroformée 100 gr. Attouchement au novar. Si la tendance de l'angine est ulcéreuse on pourra essayer dans le cas d'angine ulcéro nécrotique le traitement classique par les transfusions et les nucléotides associées aux traitements cités plus haut, cela avec plus ou moins de succès.

Observation inédite communiquée par M. le Docteur Grenet. — Jeannine T. 4 ans, née à terme, ayant eu la varicelle, puis une angine grave il y a un an 1/2, consulte le 26 novembre 1937 parce que depuis deux mois elle fait une adénopathie cervicale et inguinale sans mal de gorge, ni température.

L'examen à cette date montre de volumineuses masses ganglionnaires superficielles : cervicale, inguinale et rétro-crurale; la rate n'est pas palpable, le poumon et le cœur sont normaux, il n'y a pas de fièvre. La cuti est négative, l'examen de sang : B.W. et Hecht est négatif; une numération faite le 30 novembre montre 3.750.000 G.R.; 7.200 G.B.; hémoglobine (tallquist); 60% poly

poly neutro 52 % ; éosino 2 % ; lympho 4 % ; moyens mono 22 % ; monocytes 18 % ; monoblaste 1 %.

Une radio pulmonaire ne montre rien d'anormal.

Le 10 décembre sous l'influence du traitement, les ganglions cervicaux ont diminués de volume ; l'état général bon, il n'y a pas de température ; l'enfant sort le 14 décembre sur la demande des parents.

Elle est revue en consultations le 5 janvier 1938 : cuti négative ; sang : 3.395.000 G.R. ; 6.000 G.B. ; hémoglobine 70 % ; polyneutro 50 % ; éosino 7 % ; lympho. 1 % ; moyens mono 31 % ; monocytes 11 %.

Les masses ganglionnaires persistent avec une angine rouge sans fausses membranes, ni ulcérations et une séro réaction de la mononucléose infectieuse (réaction de Paul et Burnel), est positive.

Jusqu'au 15 janvier, l'enfant subit un traitement extérieur consistant en 8 séances de rayons U.V. et 3 séances de rayons X.

L'enfant revient le 15 janvier parce que depuis trois jours, elle a un peu de température ;

2° une recrudescence de l'angine avec augmentation des ganglions cervicaux ;

3° une éruption particulièrement marquée aux articulations, coudes, poignets, genoux. Cette éruption est formée de macules à peine saillantes confluentes par endroits, pour former des plaques très étendues. Elle siège uniquement aux membres, surtout à la face d'extension et aux articulations.

L'examen de la gorge permet de constater une grosse angine avec haleine fétide. Les amygdales, surtout la droite, sont grosses et cette dernière présente une petite ulcération.

On constate également une augmentation de volume des ganglions cervicaux axillaires et inguinaux qui sont fermes, mobiles, sensibles.

La rate est normale ; la température oscille aux environs de 39 cuti négative. Un prélèvement de gorge montre

l'existence de coccis mais pas de bacilles diphtériques, une numération faite le 17 janvier montre 3.325.000 G.R. 4.200 G.B.; 60 % d'hémoglobine; Val. glob. 0,75; poly 28%; lympho 3 %; moyens mono 33 %; monocytes 32 %; monoblastes 4 %.

Le 18 janvier l'éruption prend par endroits un caractère purpurique en particulier au niveau des yeux. L'hémoculture est négative, la température oscille aux environs de 39 °.

Le 20 janvier, l'angine persiste mais les ganglions paraissent diminués, l'éruption pâlit, le purpura a disparu.

Le 21 janvier, ponction sternale dont le résultat indique la présence de très nombreuses hématies avec quelques mononucléaires (ressemblant à un étalement de sang); la culture de la moelle osseuse est négative.

Le 24 janvier, l'angine devient plus intense, l'haleine est très fétide. Sur l'amygdale gauche, une ulcération noirâtre s'étend loin et saigne aux lavages.

Le 26 janvier, la température redescend à 38°. L'angine s'aggrave l'ulcération nécrotique atteint une partie du voile du palais. Le 27 janvier l'ulcère nécrose persiste les adénopathies ont nettement regressé, température à 37°. L'éruption a disparu. La numération montre : 2.205.000 G.R.; 2.000 G.B.; hémoglobine 45 %; poly. 34 %; lympho. 4 %; moyens mono. 44 %; monocytes 10 %; formes de transition (2—) 8—.

Le 28 janvier, l'angine régresse s'accompagnant d'une grosse perte de substance qui atteint le pilier de l'amygdale gauche ainsi que la majeure partie de la luette. L'haleine n'est plus fétide, la température persiste à 37°.

Le 31 janvier les résultats de la numération sont : 2.170.000 G.B.; 2.800.G.B.; 49 % poly; moyens mono 30 %; monocytes 17 %; lympho. 1 %; formes de transition 3 %.

Le 4 février, aucun changement clinique sauf petites poussées fébriles de temps en temps.

Sang : 1.675.000 G.R. ; 4.000 G.B. ; hémoglobine 40 % ; la valeur globulaire qui avait toujours été au-dessous de la normale est égale à 1.

Poly neutro 55 % ; lympho 5 % ; moyens mono 31 % ; monocytes 8 %.

Depuis le 15 janvier outre le traitement local la thérapeutique a consisté en : hépatrol et injections intra musculaires de 10 cc. de nucléotides par jour, fournies par les laboratoires Robert et Carrière.

Le 11 février l'enfant tousse et on constate à la base droite du poumon une submatité et des frottements.

Le 12 février l'état pulmonaire s'aggrave râles humides au poumon gauche surtout après la toux avec par moment, fétidité très marquée de l'haleine. La malade a fait la veille au soir un clocher thermique à 39°2.

Une radiographie montre une image hydroaérique de la base droite ; la radioscopie faite le 14 février confirme la radiographie du 12 (abcès du poumon).

Le 15 février numération : 2.075.000 G.R. ; 6.800 G.B. ; hémoglobine 45 % ; poly neutro 70 % ; lympho 7 % ; moyens mono 18 % ; monocytes 5 %.

Le 17 février même état pulmonaire et général sans température.

Le 21 février, une radiographie pulmonaire montre une grosse diminution de la cavité de l'abcès. L'apyrexie persiste.

Une autre numération faite le 24 février donne les résultats suivants : 2.775.000 G.R. ; 4.800 G.B. ; hémoglobine 50 % ; poly neutro 55 % ; lympho 5 % ; moyens mono 26 % ; monocytes 13 % ; monoblastes 1 %.

Cette numération nous montre donc une amélioration de l'anémie mais une diminution des polynucléaires ainsi qu'une augmentation des monocytes et des moyens mononucléaires semblant traduire une véritable poussée qui a correspondu cliniquement à une augmentation des ganglions cervicaux axillaires et inguinaux redevenus gros, durs et sensibles.

Le 28 février alors que l'amélioration clinique s'accen-

tuait; brusquement, l'enfant fait 40°8 de température, présente une éruption morbillieuse typique commence à desquamer à la face, la fièvre est à grande oscillation (matin 37°5 soit 40°5) depuis plusieurs jours, la poussée ganglionnaire régresse.

Le 5 mars, l'enfant se plaint de l'oreille gauche et présente une nouvelle poussée éruptive. le koplik presque disparu est redevenu très net.; puis tout rentre dans l'ordre, la desquamation se poursuit, la température diminue progressivement à 38°. Rien à signaler aux poumons une hémoculture faite est négative.

Le 12 mars la température persiste et on constate de très nombreux rales de toutes natures, disséminés dans les deux champs pulmonaires. Une hémorragie sous conjonctivale droite apparaît, l'enfant se plaint également de l'oreille. L'examen O.R.L. montre un tympan rosé à droite. La numération faite le 14 mars montre 3.050.000 G.R.; 3.800 G.B.; hémoglobine 50 %; poly neutro 52 %; lympho. 7 %; moyens mono 26 %; monocytes 12 %; monoblastes 2 %; myélocytes 1 %; la fièvre et les signes d'auscultation pulmonaire persistent. L'examen O.R.L. montre une otite catarrhale droite et une otite moyenne gauche.

Le 16 mars 1938 l'examen pulmonaire montre de nombreux rales sous crépitants surtout au sommet gauche, une respiration soufflante à ce niveau; toux quinteuse. On fait un abcès de fixation. L'examen O.R.L. montre un bon drainage à droite, une paracenthèse gauche ramène du pus.

Le 19 mars, la radiographie pulmonaire montre un foyer broncho-pneumonique à la partie moyenne du poumon droit ainsi que de petits foyers au sommet gauche.

Le 2 avril aggravation considérable de l'état général, prostration, dyspnée. Mort. Pas d'autopsie (opposition).

Cette observation nous montre donc une enfant atteinte d'une mononucléose infectieuse avec grosse adéno-

pathie et angine d'allure ulcéro-nécrotique ayant détruit l'amygdale gauche ainsi que le pilier gauche du voile du palais et la majeure partie de la luette.

La réaction de Paul et Burnel est positive puis sous l'action du traitement l'angine et l'adénopathie s'amendent mais à ce moment l'enfant fait un abcès pulmonaire de la base droite celui-ci paraît évoluer favorablement une rougeole survient ensuite présentant deux poussées éruptives puis une otite double purulente, puis une broncho-pneumonie amenant l'issue fatale en 18 jours.

Observation in *Sabrazes et Saric (angine lymphomonocytaires*, Masson, 1935). — M^{lle} X... 18 ans est hospitalisée le 7 septembre 1933 pour angine aiguë.

Celle-ci avait débuté 8 jours avant, à la suite d'une fatigue inaccoutumée par de la dysphagie, un léger degré de courbature et une angine rouge. Le 4, la dysphagie avait augmentée et une angine à points blancs s'était développée. Le 5 apparition de petits ganglions durs et sensibles dans la région cervicale.

A l'examen les deux amygdales sont tuméfiées, rouges, très douloureuses. On note l'existence d'ulcérations à bords nets, allongés, verticalement et couvrant les parties correspondantes de débris nécrotiques fétides s'arrachant à la pince. Donc, angine ulcéro nécrotique bilatérale sans stomatite. La température est à 38°5, le pouls à 115, mais il n'y a pas d'asthénie.

Au cou, on trouve de petits ganglions gros comme des noisettes, roulants sous le doigt et légèrement sensibles.

On ne relève rien dans les antécédents, sauf une prédisposition aux maux de gorge.

L'examen de sang pratiqué le 7 septembre montre 3.906.000 G.R., plaquettes en nombre normal 18.600 G.B. ; lympho 32 % ; mono 36 % ; poly 32 %.

Le 9 septembre 19.600 G.B. ; poly 25 % ; mono 37 % ; lympho 44 %.

Le 25 septembre, la malade sort guérie cliniquement et hématologiquement. Elle est revue six mois plus tard présentant un bon état général une formule sanguine normale et n'ayant pas eu de manifestation angineuse depuis sa sortie.

Cette observation nous montre le cas d'une jeune fille sujette aux maux de gorge, qui, à la suite de refroidissement et de fatigue fait une amygdalite qui devient ulcéro-nécrotique et s'accompagne de micropolyadéno-pathie. La lympho. et la monocytose sont considérables, tandis que les polynucléaires sont diminués à 30 %.

Schaeffer présente l'observation d'une femme qui n'avait que 930 éléments blancs au mmc. sans polynucléose typique et avec 90 % de mono. Cette femme avait été hospitalisée pour angine ulcéro-nécrotique non ganglionnaire. Après quelques semaines celle-ci fit une poussée de leucémie aiguë (73.000 G.B. presque tous des lymphoblastes).

Dans cette observation la mononucléose très intense s'accompagnait de leucopénie et d'agranulocytose l'angine ulcéro-nécrotique permettait d'autre part de penser à une angine agranulocytaire. L'évolution se fit vers une leucémie lymphoïde aiguë.

Nous avons d'autre part déjà vu, en étudiant les syndromes agranulocytaires post-infectieux, le cas signalé par Julliard d'un jeune tirailleur de 25 ans qui après phlegmon de l'amygdale gauche vérifiait par l'émission abondante de pus fit une angine nécrotique sans adéno-pathie mais avec une formule sanguine comprenant 16.000 G.B. ; 23 monocytes, 63 monoblastes, 7 lympho, 6 poly pour cent. L'évolution se fit vers une agranulocytose avec 1.200 G.B. Et 7 % poly, la monocytose persistant jusqu'à la fin.

S'agit-il là d'une leucémie à monocytes au sens néoplasique que l'on attache à ce mot ? ou d'une angine ulcéro-nécrotique à monocytes ? ou d'une flambée monoblastique traduisant une réaction de défense supplétive lors d'une cause infectieuse ou toxique.

Chevalier signale avec Bize l'observation d'une angine ulcéro-nécrotique à mono, qui avait tous les caractères cliniques d'une angine de Vincent.

Il s'agit d'un homme de 26 ans, sujet tous les hivers aux angines, présentant le 9 mars, après une incubation de 15 jours une dysphagie intense avec angine rouge, frissons, céphalée violente, un petit ganglion dur sous angulo maxillaire sans périadénite.

L'état, stationnaire, 8 jours s'aggrava nettement avec dysphagie particulièrement intense, enduit pseudo membraneux adhérent à la muqueuse sous-jacente qui saigne facilement. Lassitude extrême. Le frottis montra une véritable purée de bacilles fusiformes et de spirilles.

Puis l'amygdale s'ulcéra (dimension d'une pièce de 0,50). L'ulcération était recouverte d'un enduit très adhérent, d'odeur fétide. La luette œdématisée, en battant de cloche, les ganglions cervicaux augmentés de volume, durs, sans périadénite.

Le 23 mars, la numération avait montré : 12.245. G.B. 34 % poly ; 9 % lympho. ; mono 54 %.

Le 26 mars poly 23 % ; lympho. 12 % ; mono. 54 %.

Le 1^{er} avril 7.189. G.B. ; 39 % de poly ; 3 % de lympho.

55 % mono.

Le malade sort guéri.

Nous voyons d'après cette dernière forme la difficulté du diagnostic entre l'angine à monocytes et l'angine de Vincent et la nécessité d'un examen hématologique pour les différenciers l'une de l'autre.

Angine de Vincent

L'angine de Vincent peut dans un certain nombre de cas poser des problèmes diagnostiques délicats à résoudre avec les angines ulcéro nécrotiques.

Nous savons que cette angine est due suivant Vincent, à l'action pathologique des fuso-spirilles lesquels déterminent un processus ulcéro-membraneux. Celui-ci peut être primitif c'est l'angine de Vincent maladie, il peut être secondaire c'est l'angine de Vincent-syndrome, consécutif à une « propathie » qu'il appartient au clinicien de découvrir.

Suivant la doctrine classique le bacille fusiforme est l'agent déterminant essentiel de l'angine ulcéro-membraneuse ; constatation appuyée par l'examen histologique qui montre le bacille absolument seul dans les couches profondes, puisqu'un prélèvement à ce niveau permet de voir se développer une culture pure de bacilles fusiformes (Vincent).

D'après Vincent : pour s'implanter le bacille fusiforme demande l'intervention de facteurs favorisants (déficiência générale, et surtout, association microbiennes dont le rôle semble être de « labourer le terrain »).

Puis les travaux postérieurs à ceux de Vincent donnent au spirille une importance de plus en plus grande avec le développement des méthodes d'imprégnation à l'argent. Les schémas histologiques se modifient et sous la couche de nécrose riche en bacilles fusiformes seuls vus par Vincent, il faut avec La Blaye décrire une seconde couche de réaction inflammatoire où pullulent, en avant-garde, les spirilles à l'état purs. Dès lors le spirille

devient l'agent pathogène principal responsable de l'ulcératin.

En même temps la morphologie est précisée, le bacille fusiforme devient un spirille et le spirille devient un spirochète.

Puis les conceptions non classiques se développent de plus en plus.

Dès 1901 Letulle avait mis catégoriquement en doute le rôle déterminant attribué à l'association fuso-spirillaire « le spirochète et le spirille fusiforme, dit-il coexistent incontestablement et prédominent au milieu des détritux qui recouvrent l'ulcération atonique de Vincent, mais les fuso spirilles n'interviennent au cours de l'angine qu'à titre d'infection secondaire.

En 1918 Noel Fiessinger reprenant les idées de Letulle considère l'angine de Vincent comme l'aboutissant de certaines amygdalites cryptiques banales à lacunes très rapprochées qui se réunissent, transformant la zone amygdalienne correspondante en un magma nécrotique à l'abri duquel se constitue l'ulcération (par un processus clinique rappelant celui de l'anthrax de la nuque).

Le processus ulcéreux résulterait donc d'un acte digestif d'origine leucocytaire lequel est l'œuvre de la très active protéase des polynucléaires exsudés. Les fuso-spirilles interviennent alors ; ils envahissent la nécrose amygdalienne, comme ils peuvent faire pour tout foyer de protéolyse au niveau de la muqueuse bucco-pharyngée.

Puis Escat (1927) et après lui Chevalier (1933) étudiant l'angine à monocytes constatent que cette dernière affection prend parfois le masque de l'angine de Vincent la plus typique, « à certains observateurs mêmes, ajoute-t-il l'association fuso-spirillaire s'est montrée si fré-

quente qu'on a cru trouver en elle l'agent pathogène de l'angine à monocytes. Cette hypothèse a été vite infirmée ne conduisant qu'à vérifier l'extrême banalité du saprophytisme fuso-spirillaire ».

L'auteur examinant ensuite l'agranulocytose de Schult dont l'angine ulcéro-nécrotique a souvent elle aussi, tous les caractères de l'angine de Vincent, se demande si la maladie de Schultz ne relève pas de la symbiose et n'hésite pas à répondre par la négative. Il en est de même des syndromes agranulocytaires et de l'aleucie de Franck qui se placent à côté de la maladie de Schultz et se compliquent eux aussi très souvent d'angine ou de stomatite ulcéro-nécrotique à fuso-pirilles.

Il en est de même enfin des accidents bucco-pharyngés de la leucémie aiguë.

« En maintes circonstances donc dit M. Chevallier l'angine à fuso-spirilles apparaît donc comme un épiphénomène, est-ce qu'il n'en serait pas toujours ainsi ? En effet rien ne plaide pour l'autonomie de cette prétendue affection ».

Mais Le Blaye oppose à cette interprétation le caractère clinique spécial des lésions de l'angine de Vincent, insiste sur la très grande fréquence de la lésion fuso-spirillaire et reprenant les arguments de M. Chevallier, demande pourquoi les auteurs qui refusent l'autonomie de l'angine de Vincent n'ont-ils pas *toujours* trouvé l'association fuso-spirillaire dans les angines agranulocytaires, les angines à monocytes ou la leucémie aiguë pour ne citer que celles-là.

On voit d'après ces quelques mots que l'étiologie de l'angine de Vincent est des plus discutée et que la clinique elle-même est battue en brèche par de nombreux

auteurs qui, en retrouvant chaque caractère dans un certain nombre d'autres syndromes refusent toute autonomie à celle-ci.

L'ulcération de l'angine de Vincent montre typiquement deux variétés ; la forme pseudo-diphtérique et la forme ulcéreuse proprement dite.

La forme pseudo-diphtérique présente une fausse membrane blanchâtre recouvrant en partie l'amygdale, les piliers, ou le voile, avec rougeur et œdème des parties voisines, rendant délicat le diagnostic avec la diphtérie, puisque le laboratoire est le plus souvent le seul signe permettant de différencier les deux affections.

La forme ulcéreuse de beaucoup la plus fréquente montre des ulcérations grisâtres profondes douloureuses siégeant au même point que la forme précédente mais pouvant siéger aussi aux gencives. Cependant un caractère différentiel important dans les formes classiques avec les angines ulcéronécrotiques consiste dans le fait que l'angine de Vincent creuse très peu en profondeur.

Du reste ces ulcérations sont toujours recouvertes au début par une fausse membrane diphtéroïde entourée d'une muqueuse œdématiée ; l'ulcération n'apparaît que vers le troisième ou le quatrième jour et dans la forme clinique où elle prend le caractère ulcéro-nécrotique à l'aspect d'une ulcéronécrose profonde, à bords taillés à pic, à fond saignant recouverte de débris putrides avec une haleine fétide.

L'adénopathie manque de caractéristique et il n'est nullement proportionnée à l'extension du processus. Souvent les ganglions sont gros et douloureux, souvent ils sont gonflés, parfois l'adénopathie manque totalement.

L'unitélarité de la lésion leimotive des classiques n'est

pas toujours confirmée et l'expérience montre quoique rarement une bi-latéralité du processus ulcéreux.

Les signes fonctionnels et les signes généraux sont extrêmement variables pouvant être soit très intenses soit à peu près nuls donc sans rapports étroits avec l'importance de la lésion locale ; à tel point que l'on enregistre souvent leur régression lorsque le processus ulcéro-nécrotique est à peine ébauché.

Malgré tout, il arrive que la clinique soit parfois en peine pour le diagnostic et demande les secours de l'hématologie ainsi l'observation de Paquette au sujet d'un homme qui présenta brusquement un état toxico-infectieux grave avec asthénie intense température à 40° liséré blanc aux gencives avec tendance ulcéreuse et légèrement nécrotique. Le frottis de gorge montra l'existence de fuso-spirilles, l'hématologie montra une formule normale.

L'hématologie des maladies causées par la symbiose fuso-spirillaire de Vincent est marquée par des modifications sanguines inconstantes et variables.

D'après Smith le nombre des leucocytes est d'ordinaire augmenté de 8.000 à 15.000 par mmc. avec polynucléose, mais il n'empêche que dans certains cas le sang prend la formule de l'angine agranulocytaire de la leucémie aiguë ou de la mononucléose infectieuse, ce qui pose les problèmes à peu près impossibles à résoudre sur l'origine réelle de la maladie.

P. Chevallier, qui ainsi que nous l'avons vu, considérait l'angine de Vincent comme une simple infection secondaire estime que la formule hématologique de l'infection spirillaire est un argument de plus en faveur de sa non autonomie.

Le pourcentage élevé des leucocytes à un seul noyau est dû souvent à l'augmentation de leur chiffre absolu (15.000 à 20.000 au mmc.) mais aussi parfois à un certain degré d'hypogranulocytose.

Buch sur 18 cas d'angine de Vincent trouve 14 cas de type ulcéro-nécrotique à début cryptique et formule sanguine variée et 4 cas ulcéro-membraneux avec mononucléose primitive ou secondaire.

Letulle pense que l'angine de Vincent si elle existe s'accompagne volontiers de neutropénie ce qui ne surprend pas quand on songe à son caractère ulcéro-nécrotique.

Ainsi de même que dans la classification l'étiologie ou la clinique, les discussions reviennent aussi nombreuses au sujet de l'hématologie les uns considérant la leucocytose avec polynucléose comme fréquente d'autres considérant la monocytose comme un caractère essentiel, d'autres enfin insistant particulièrement sur la neutropénie.

L'évolution est habituellement favorable et la maladie guérit rapidement comme toutes les fusospirillooses par les applications d'arsénobenzol (Achard, et Flandin) ou par l'injection intra-veineuse du même produit. Cependant les récidives sont fréquentes.

Le diagnostic qui déjà peut être discutable dans les formes primitives le devient encore plus dans les formes secondaires.

L'angine de Vincent avec ses caractères ulcéreux et sa tendance légèrement nécrotique peut en effet être secondaire à la syphilis bucco-pharyngée (Chevalier in thèse Julien, Paris 1934). au cancer de l'amygdale (Aubin).

Souvent elle se manifestera sur une angine diphthérique ainsi qu'en témoigne l'observation suivante (Chevalier in thèse Julien).

E.C. 22 ans, consulte le 15 septembre 1933 pour douleurs à l'amygdale droite et dysphagie légère. On constate une angine pultacée banale.

Le 21 septembre un frottis de gorge montre outre des fusospires de Vincent extrêmement nombreux, la présence de bacilles courts.

L'amygdale commence à se creuser; étant donné le très grand nombre de fuso spirilles et la tendance ulcéreuse on conclut à une angine de Vincent. L'état s'aggrave malgré le traitement, la dysphagie est de plus en plus marquée avec hypersialorrhée, et température à 39°.

L'ulcération s'agrandit, et creuse très loin en profondeur. Ces ganglions sous maxillaires, jusque là peu engorgés, augmentent de volume. On décide alors, étant donné la présence de ces bacilles courts dans le frottis, d'injecter du sérum anti-diphthérique en continuant le traitement local. Tous les signes cliniques, généraux, fonctionnels, locaux, s'améliorent en deux jours.

De même parmi toutes les observations des angines à monocytes on trouve de façon très fréquente une angine à caractère ulcéro-nécrotique avec symbiose fuso-spirillaire à état toxi-infectieux généralement sévère. Nous rappellerons en particulier l'observation de Chevalier et Bize déjà étudiée au chapitre de l'angine à monocytes.

Le cas suivant rapporté par Chevallier (in thèse Julien) pour être moins caractéristique que le précédent est cependant intéressant à signaler.

G.X. est hospitalisé pour douleurs de gorge, état infectieux sévère, avec température à 40°. Il avait commencé à souffrir 6 jours avant, l'état s'aggravant progressivement.

L'examen montre une ulcération du pilier avec une amygdalite qui d'abord pultacée devient rapidement

diphthéroïde ainsi qu'une grosse adénopathie sous maxillaire sensible prédominante à droite.

L'amygdalite devient ulcéro-membraneuse et on trouve de très abondants fuso-spirilles.

Un examen de sang pratiqué montre 9.200 G.B. ; 28 % de poly ; 1 % lympho ; 71 % mono ; l'état clinique s'améliore peu à peu et 20 jours après une deuxième numération montre 8.000 G.B. ; 61 % poly ; 1 % lympho ; 38 % mono.

Angines ulcéro-nécrotiques de la scarlatine

Même dans l'angine simple de la scarlatine la muqueuse est dépolie érodée, tout en conservant sa teinte rouge. Mais elle peut dans certaines formes cliniques présenter des ulcérations à tendance extensive en surface et en profondeur réalisant une ulcération nécrotique.

La première étude détaillée de cette forme clinique de la scarlatine remonte à Henoch (1885) c'est une complication relativement rare de la maladie et qui peut se rencontrer à toutes les phases de l'évolution. A la période de début, elle peut ne pas être nécrotique d'emblée et ne revêtir cet aspect qu'après 4 à 6 jours, tandis que celle qui survient après la défervescence, par exemple, arrive beaucoup plus vite au stade de sphacèle.

Depuis Henoch, ces variétés graves des angines scarlatineuses ont été étudiées surtout par Méry et Halle d'une part et par Stroe et Hortopan d'autre part. Ces derniers ont même isolé une forme primitive indépendante de toute scarlatine.

Cette angine ulcéro-nécrotique frappe surtout les jeunes enfants : 45 cas de 21 mois à 3 ans sur 48 cas (Gouget in Méry et Halle).

Dans la grande majorité des cas elle survient dès les premiers jours et frappe des sujets atteints de scarlatine grave.

Il s'agit ici d'une nécrose réalisant un aspect local bien différent de la tendance ulcéreuse qui est le fait de toute angine scarlatineuse même pseudo-membraneuse.

Le début en est rapide à partir d'une petite tache blanc grisâtre se continuant insensiblement sans aucune diminution avec la muqueuse saine environnante et donnant l'aspect d'une portion de muqueuse cautérisée à l'azotate d'argent.

Puis des amas pultacés se forment qui en se détachant laissent une perte de substance humide et saignante. L'extension se fait en tache d'huile très rapidement envahissant la luette les piliers le voile et même la face interne des joues et les gencives au niveau de la dernière molaire.

Très rapidement (12 à 24 h.) la partie nécrosée laisse une ulcération ovalaire à bords taillés à pic à fond recouvert d'un exsudat brunâtre suppurant peu, mortifié et tendant à s'étendre en profondeur pouvant emputer la luette et perforer le voile.

Sur l'amygdale en particulier l'aspect est caractéristique. Les rebords sont sinueux et polycycliques, tendant à évoluer vers la profondeur et pouvant s'étendre à la cavité buccale sous forme de rhagades saignantes. La muqueuse grisâtre dans toute cette zone devient peu à peu jaune à certains points, noirâtre ailleurs, saigne facilement mais, caractère important on ne peut arriver à détacher cette couche sphacélée des plans sous-jacents auxquels elle adhère solidement.

Ces angines sont, surtout au début à différentier des

véritables à fausses membranes auxquelles elles ressemblent à l'examen superficiel. Mais outre l'adhérence au plan profond, la coloration elle-même diffère. Les amygdales sont ici plutôt grisâtres et non blanc opalin comme les angines à fausses membranes.

L'haleine est fétide mais n'a jamais l'odeur spéciale de la gangrène (Méry à Halle). Il y a hypersialorrhée. Le jetage nasal est très fréquent presque constant et peut même être assez abondant Hensch et Hirsch.

La réaction ganglionnaire est constante mais variable très rarement douloureuse jamais suppurée et sans périadénite.

La température est variable soit normale soit hyperthermie.

Les signes généraux sont généralement intenses l'adynamie constante, l'œdème de la face habituelle bien que l'albuminurie soit constatée très peu souvent.

Lesensemencements faits montrent du streptocoque et parfois du staphylo., il n'y a jamais de bacilles diphtériques dans les formes classiques.

L'évolution est le plus souvent fatale dans l'adynamie profonde au milieu du syndrome de la septicémie streptococcique soit par la scarlatine, les signes généraux, ou l'angine de Hensch ou ses complications : adéno-phlegmon du cou ; otite, broncho-pneumonie, septicémie.

Cependant l'ulcéro-nécrose peut s'arrêter et se recouvrir d'une muqueuse rosée. Dans ce cas l'amélioration survient très rapidement mais le fait est peu fréquent. Langlais signale 11 morts sur 15 cas Méry et Halle ont vu dans toutes leurs observations l'évolution se faire vers la mort par contre Lereboullet sur cinq malades signale cinq guérisons.

L'évolution serait moins mauvaise lorsque l'angine ulcéro-nécrotique survient tardivement dans la convalescence.

Le diagnostic différentiel outre l'éruption permettra par quelques nuances d'éliminer la diphtérie. En effet l'apparition simultanée en des points éloignés ; la grande extension des altérations nécrotiques qui peuvent envahir toute la muqueuse buccale, la coexistence à côté des ulcérations recouvertes par l'exsudat secondaire d'ilots de muqueuse nécrosée non éliminée dépassant les amygdales enfin la discrétion relative de la réaction ganglionnaire et de la fétidité de l'haleine, l'intensité des signes généraux et de la température, la leucocytose marquée dans le sang jusqu'à 40.000 avec polynulcléose neutrophile ; la réaction de Dick positive ; tout cela fera penser à la scarlatine. Cependant il ne faut pas oublier que l'association avec le bacille de Loeffler est loin d'être exceptionnelle.

D'autre part s'il est facile de rattacher l'angine ulcéro-nécrotique à la scarlatine quand celle-ci survient en pleine période d'état d'une scarlatine elle-même maligne plus difficile est le diagnostic lorsque l'angine survient tardivement après une éruption fruste et fugace n'ayant pas attiré l'attention de l'entourage ou tout au début de l'évolution avant même que l'éruption ne soit apparue. On s'aidera alors de l'interrogatoire contagé ou épidémie érythème plus ou moins marquée dans les jours précédents.

De la clinique trace d'éruption cutanée, examen de la langue desquamations palmoplantaire du laboratoire : hyperleucocytose a poly neutrophiles.

Enfin le diagnostic sera à faire avec l'angine gangré-

neuse de la scarlatine laquelle s'observe surtout dans les milieux hospitaliers ou ne peut être pratiqué l'isolement, chez les enfants malingres, chétifs, misérables. En tenant compte de la rareté de cette forme clinique car la scarlatine est peut-être de toutes les maladies celle qui se complique le moins de gangrène (Tessier et Duvoir).

Celle-ci peut survenir d'emblée mais le plus souvent elle se succède à une des formes graves de l'angine ulcéro-membraneuse la clinique est basée sur :

- 1° la fétidité atroce de l'haleine fécaloïde gangrène ;
- 2° l'exsudat pharyngé qui a l'aspect d'une bouillie gris noirâtre et putrilagineuse ;
- 3° la nécrose de la muqueuse qui forme autour de la bouillie tissulaire un bourrelet rouge vineux qui la surplombe ;
- 4° la gangrène qui s'étend de proche en proche ;
- 5° l'adénopathie énorme la réaction ganglionnaire étant particulièrement intense ;
- 6° l'intensité des signes généraux et de la sidération toxique de l'organisme.

La mort est habituelle par intoxication ou extension locale du processus gangréneux qui ulcère les gros vaisseaux du cou.

Existe-t-il un rapport entre la gravité de la scarlatine l'intensité de l'éruption et les phénomènes généraux du début de ces accidents de sphacèle ? Nous croyons plutôt que les angines nécrotiques tirent leur malignité d'elles-mêmes et si l'adynamie et l'hyperthermie sont de règle c'est moins par le fait de la maladie que par la complication elle-même.

Observation Giroux, in « *Archiv. de Méd. des enfants* », L. K. fillette de six ans ayant eu déjà une rougeole et

une coqueluche, présente depuis 8 jours de la température, de l'anorexie, une angine et de la dyspnée. Elle est admise au pavillon des enfants malades le 21 janvier. Les amygdales, les piliers postérieurs et la luette sont recouverts d'un exsudat jaune sale. On constate une adénopathie sous maxillaire peu volumineuse et une éruption scarlatiniforme très légère en voie de répression.

Le 21 janvier un catarrhe occulo-nasal, très intense est remarqué. Le revêtement grisâtre de l'arrière gorge a pris par place une teinte gris noirâtre. Le moindre attouchement fait saigner la muqueuse. L'haleine est fétide.

Le 24 janvier aggravation des signes précédents : température à 40°2, conjonctivite ; prostration augmentée. Pas d'albumine dans les urines.

Le 26 janvier, un ictère intense se développe avec gros foie douloureux, l'angine nécrotique s'étend encore, la mort survient le 27 janvier.

Observation N° 2 (in Giroux). — R.H. 27 mois est hospitalisée pour état fébrile le 8 février ; éruption scarlatiniforme le 10 se développe une angine de moyenne intensité ; l'éruption disparaît peu à peu ; mais l'angine s'aggrave.

Le 15 février les amygdales et les piliers postérieurs sont recouverts d'un enduit sphacélique grisâtre. Il existe un jetage nasal assez abondant, les ganglions sous maxillaires sont légèrement tuméfiés, il n'y a plus d'éruption. Les deux jours suivants l'aspect est de plus en plus nécrotique, noir par place, grisâtre ailleurs. La couche sphacélée ne peut être détachée des plans profonds. L'haleine est très fétide. Le 20 février, l'état général est moins mauvais, mais apparaît une conjonctivite double.

Le 26 février on constata une otorrhée double.

Le 1^{er} mars on fait une trépanation de l'antre droit avec curettage de la caisse. On ramène du pus. L'enfant qui au moment de la publication de l'observation, vient régulièrement aux pansements, va actuellement très bien.

L'angine diphtérique

dans ses rapports avec l'ulcéro nécrose bucco pharyngée.

L'angine diphtérique sera discutée au point de vue des angines ulcéro nécrotiques à la fois dans sa forme classique et dans sa forme maligne.

Nombreuses sont dans le cours de cette étude les observations rapportées soit au chapitre de l'agranulocytaire de l'angine de Vincent, de l'angine à monocytes où l'aspect clinique en imposait pour une angine diphtérique.

En particulier la forme d'angine agranulocytaire simulant l'angine diphtérique est fréquent et oblige à se comporter comme si ce dernier diagnostic était certain, en attendant les résultats de l'ensemencement, de l'hémoculture, on doit injecter du sérum comme pour une angine diphtérique grave. L'urgence du traitement est en effet trop grave pour que l'on songe une seconde à s'en dispenser.

Il arrive du reste que la culture du frottis de gorge d'une angine agranulocytaire montre la présence de bacilles diphtériques ce qui peut ne pas amener le praticien à faire un examen du sang et une formule leucocytaire seule certitude pour le diagnostic.

L'observation de Dufourt est des plus intéressante. Ayant trait à un enfant de 12 ans, qui avait été envoyé à l'hôpital par son médecin avec le diagnostic de diphtérie, basé sur l'aspect des lésions bucco pharyngées. L'examen du sang au point de vue de la formule leucocytaire montra qu'il s'agissait en réalité d'une angine agranulocytaire.

La diphtérie maligne peut dans un grand nombre de cas présenter un caractère ulcéro nécrotique.

Les fausses membranes qui se sont étendues avec une rapidité extraordinaire ont l'aspect épais, tamenteux,

irrégulier ; au lieu d'être brillantes et nacrées elles sont jaune fauve, grisâtres, marbrées de taches hémorragiques. Leurs contours mal limités se perdent dans un magma patrilagineux qui exale une odeur putride. Quant on les arrache on voit qu'elles reposent sur une muqueuse tuméfiée à l'extrême. Le voile du palais extrêmement oedématisé est rouge et profondément congestionné.

Les signes généraux sont intenses traduisant la toxoinfection grave, la température peut atteindre 40° mais oscille le plus souvent entre 38° et 39°. Les malades sont prostrés abattus indifférents immobiles.

On constate des ecchymoses sur la peau et à tous les points d'injections.

Les modifications sanguines comportent :

1° L'anémie, en général modérée mais toujours moins intense suivant la gravité de l'intoxication ;

2° l'hyperleucocytose ce qui est le point important avec le diagnostic de l'angine agranulocytaire lorsque celle-ci simule la diphtérie. Elle est de règle dans l'angine dyphthérique au point que dans les formes graves, le tableau sanguin peut être leucémicoïde (Schleip). Cette leucocytose oscille entre 9.000 et 20.000. D'une façon générale cette leucocytose correspond au degré de l'infection.

D'après Chalier et Samari, si cette leucocytose de l'angine diphtérique maligne s'atténue progressivement, il y a quelques chances de guérison. Par contre, si elle s'élève de plus en plus, le pronostic devient franchement mauvais.

Qualitativement la polynucléose neutrophile a dans ses variations une valeur identique à celle de la leucocytose. La disparition des éosinophiles serait une source d'inquiétude. L'hypereosinophilie au contraire va de pair avec une évolution favorable.

Cependant, il est des cas où la réaction leucocytaire est absente et où l'on constate même une leucopénie avec lymphocytose, d'une signification pronostique toujours très sévère. (Wile).

Ainsi la diphtérie peut souvent se présenter à l'esprit du praticien en face d'une angine ulcéro nécrotique surtout à la période de début où l'ulcéro nécrose est recouverte d'une fausse membrane.

Il en est ainsi des formes psuedo diphtériques de l'angine agranulocytaire. Cependant quelques nuances cliniques pratique concurremment à l'ensemencement obligatoire et à l'injection massive de sérum, un examen de sang révélateur. Ce sera l'absence de jetage ou le peu d'importance des adénopathies, et le fait que dans la gorge on trouvera des endroits où les ulcérations atoniques coexistent avec les fausses membranes.

Il existerait suivant Farmikidis des syndromes marqués par la coexistence de l'agranulocytose et d'une angine diphtérique réelle.

L'auteur base ses conclusions sur les examens hématologiques faits à 40 malades entrés dans son service de diphtérie : sept étaient porteurs de bacilles courts avec cliniquement, d'une part, une angine diphtérique et un état infectieux qui dans certains cas avait une allure très grave ; d'autre part, des lésions graves de la muqueuse amygdalo-pharyngée, dont quelques unes étaient ulcéro-nécrotiques.

Ces sept malades présentaient une leucopénie très accentuée avec diminution considérable des poly. allant parfois jusqu'à leur disparition, sans grande modification des hématies, mais un accroissement du nombre des plaquettes. Six sont guéris, un est mort.

D'autre part, nous avons déjà vu dans les syndromes agranulocytaires post-infectieux, l'observation de Juliard, où à côté d'une angine agranulocyttaire avec syndrome sanguin typique, le frottis de gorge montra l'absence de bacilles de Loeffler.

Chalier et Samari ont repris la question, mais n'ont jamais trouvé de leucopénie et ont confirmé les données classiques.

Noma

L'angine ou la stomatite ulcéro-nécrotique de l'agranulocytose peut parfois se présenter cliniquement comme un noma. Certains auteurs suggèrent même que la nécrose de la peau et des muqueuses du noma relève primitivement de la diminution des granulocytes (Von Bonsdorff) en s'appuyant sur le fait que le noma s'observe surtout, dans les maladies qui s'accompagnent de leucopénie avec granulocytopénie relative (rougeole, typhoïde, grippe).

D'autres auteurs (Touraine) insistent sur les caractères communs de la stomatite ou de l'angine ulcéro nécrotique et de la stomatite ou de l'angine gangréneuse.

C'est pourquoi, nous croyons nécessaire d'examiner succinctement le noma au titre du diagnostic différentiel avec les stomatites ulcéro nécrotiques.

Le noma est une stomatite gangréneuse — bien décrite pour la première fois par Battus, médecin hollandais du ^{xvii}^e siècle, puis par Lunk en 1765 — qui survient surtout chez l'enfant et est presque toujours secondaire à une maladie infectieuse.

Cliniquement le début est indolore et passe facilement inaperçu, l'attention n'est attirée que tardivement, soit

par la fétidité de l'haleine, soit par le gonflement livide de la face externe de la joue, gonflement centré par un noyau d'une dureté pierreuse.

La bouche montre, à l'examen, une muqueuse déjà noire, escharifiée, putrilagineuse. Bientôt en un point de celle-ci, apparaît une table violacée se recouvrant de phlyctènes; ces phlyctènes crèvent en laissant chacune une petite ulcération bien circonscrite, arrondie, à fond grisâtre, il y a en même temps hypersialorrhée.

Puis l'ulcère s'aggrandit, à la fois en surface et en profondeur, ses bords sont décollés, auréolés d'un rouge livide et il envahit les joues, les lèvres, les gencives, la voûte palatine, les os, qui se nécrosent en même temps, une sanie purulente, renfermant des détritits gangréneux d'odeur infecte, s'écoule continuellement de la bouche.

Les accidents sont cependant peu douloureux et les signes fonctionnels plus ou moins accusés.

L'évolution peut se faire rarement vers l'élimination de l'escharre qui se limite, les bords de la plaie deviennent rouges, granuleux, bourgeonnants, la cicatrisation s'obtient au prix de mutilations énormes.

Mais le plus souvent, le processus gangréneux continu son œuvre, l'escharre cutanée s'étend de plus en plus, les ganglions sous maxillaires, peu douloureux, sont engorgés à un degré assez faible; l'adynamie s'accroît, le pouls est petit, rapide, les bruits du cœur sourds, mal frappés, irréguliers, une diarrhée fétide abondante s'installe et l'évolution se termine par la mort.

Nous voyons donc que dans les cas typiques le noma est très différent de la stomatite ulcéro nécrotique classique : le début insidieux, la dureté pierreuse de la tuméfaction, les phlyctènes qui se développent sur l'escharre, dont les

contours sont violacés, la sanie purulente renfermant les débris gangréneux, l'odeur infecte spéciale de l'haleine et des débris expulsés, bien différente de l'odeur simplement fétide non gangréneuse de l'ulcero nécrose ; l'évolution relativement lente et progressive du noma ; tout cela s'oppose point par point avec l'ulcero nécrose de l'agranulocytose par exemple.

Mais à côté de ces cas, il en existe d'autres où l'intensité du processus ulcero nécrotique, l'extension de plus en plus grande de celui-ci, qui peut même nécroser l'os (Marchal et Maurel) la présence de ganglions très fréquents dans les syndromes agranulocytaires, l'odeur d'autant plus infecte, que l'ulcero nécrose est plus prononcée, la faillite de l'état général, tout cela peut faire penser un noma.

L'examen de sang ne viendrait pas toujours trancher le diagnostic, si nous en croyons Von Bonsdorff d'après lequel le noma s'observerait surtout dans les maladies accompagnées de leucopénie avec granulopénie relative. Cependant Fanton trouve dans le noma une faible augmentation des polynucléaires neutrophiles. Di Maggio constate presque toujours dans le noma, des modifications de la formule leucocytaire à type de réaction myeloïde, avec des éléments jeunes de la série blanche.

Le seul point différentiel intéressant consisterait donc dans les résultats de la ponction sternale précieuse à la fois pour le diagnostic et pour le pronostic.

Enfin Touraine a insisté assez récemment sur le parallélisme qui existe entre l'ulcero nécrose et la gangrène de la bouche ou du pharynx.

1^o Comme étiologie : les deux processus étant plus fréquents sous les climats froids et humides ; en saison

froide et humide (printemps); dans le sexe féminin qui est toujours plus éprouvé que l'autre ;

2° Dans la clinique : les signes locaux seraient presque identiques dans les deux affections : les plaques sphacéliques découvrant les ulcérations profondes ; la tendance extensive en surface et en profondeur, l'atteinte peu intense des ganglions ; les signes fonctionnels et les signes généraux.

3° La rareté relative et la discrétion des lésions parémchymateuses (foie, reins, rate).

Cependant, tout en reconnaissant la haute valeur de l'étude de Touraine, il nous semble difficile de suivre cet auteur dans ses conclusions ; en effet, à côté des formes gangréneuses de l'ulcéro nécrose agranulocytaire par exemple, il existe des cas typiques, quoique de moins en moins fréquents, de noma avec tout leurs caractères spécifiques opposés à ceux de la stomatique ulcéro nécrotique.

Les deux observations suivantes : l'une de noma pur, l'autre de stomatite d'aspect gangréneux avec agranulocytose, situeront mieux qu'une longue discussion les différences et les points de rapprochement existants entre ces deux syndromes.

Observation N° 1 (*Paquette*) *Un Med. Canada*, 38. — Femme de 41 ans dont le crochet du dentier avait provoqué une ulcération sur la face interne de la joue gauche. La malade va voir son dentiste 4 jours après, celui-ci constate une plaque géniale sphacélique d'odeur putride avec grosse induration. Ordonne son hospitalisation le 16 décembre 1938. La malade est très infectée, fatiguée, pâle avec température normale et pouls à 110.

Sur la face externe de la joue gauche, on constate un gros placard rouge, violet, induré, rond, bien limité, du diamètre d'une pièce de deux francs ; aucune douleur,

ni spontanée, ni provoquée, la peau est rigide à ce niveau ; sur la face interne de la joue l'examen montre une vaste lésion ovalaire recouverte d'une fausse membrane sphacélique, blanc jaunâtre, opalescente, très épaisse, avec au-dessous une ulcération rouge et quelques points noirs de sphacèle.

Tout autour la muqueuse est boursouflée, limitant la plaque par un bourrelet.

Outre l'absence de douleurs on ne constate pas de trismus, pas de sialorrhée, mais une odeur nettement gangréneuse qui n'est du reste sentie que par intervalle, pas d'adénopathie importante, ni de l'angle de la mâchoire ni cervicale.

Le prélèvement montre des fuso-spirilles à l'état pur.

L'évolution est d'abord freinée par l'arsénobenzol associé à l'insuline, puis la guérison se produit sous l'action de l'acide ascorbique intra veineux.

Observation N° 2. — Dufour et Leblaye. — Fillette de 7 ans, sans antécédents, qui tombe malade le 29 avril 1932, avec température malaise général, vomissements, constipation. Le médecin conclut à un embarras gastrique fébrile.

Le 6 mai l'enfant après avoir été mieux présente une aggravation très marquée de son état. température 39°, gencives tuméfiées, avec plaques noires, diphthéroïdes surtout au niveau des molaires supérieures gauches où l'on voit une énorme masse noire ressemblant à un gros caillot. La gencive est ulcérée à ce niveau, les dents déchaussées et branlantes. Il s'écoule constamment de la bouche une salive sanguinolente.

L'état général est très mauvais avec épistaxis fréquentes hématuries, purpura. Le 8 mai le Docteur Leblaye appelé fait un examen de sang qui montre 2.200.000 G.R. par mmc. ; 800 G.B. ; 88 % lympho. ; mono 10 % poly 1 %-. La malade est traitée par les injections d'hépatrol et de sulfarsénol associé à un collutoire au novar.

Deux jours après, la numération montre : poly : 36,5 %, mono 1 %, lympho 59 %.

Les signes cliniques s'améliorent très vite et au bout d'un mois la guérison est complète.

En résumé, cette enfant, à la suite d'une toxi infection indéterminée, fit une stomatite gangréneuse avec accidents hémorragiques et agranulocytose sanguine, l'évolution se fit rapidement vers la guérison.

CONCLUSIONS

1° Les angines ulcéro nécrotiques relèvent de causes très différentes, parmi lesquelles il faut faire une place très importante aux altérations du sang; ces altérations pouvant elles-mêmes être conditionnées par des facteurs multiples (infections, intoxications, maladies sanguines primitives).

2° Nous avons étudié plus spécialement les angines ulcéro nécrotiques en rapport avec des modifications hématologiques en particulier avec l'agranulocytose.

L'agranulocytose est en effet une maladie où ces lésions ulcéro-nécrotiques se voient le plus souvent à l'état de pureté, qu'il s'agisse d'une forme pure de Schultz, ou de syndromes agranulocytaires complexes.

3° Le diagnostic sera posé grâce à l'examen hématologique et à la ponction sternale.

4° Dans l'Aleucie de Frank, dont l'autonomie est discutée, les lésions ulcéro nécrotiques seront encore un des symptômes cardinaux de la maladie, obligeant à un examen de sang révélateur.

5° Les leucémies aiguës, si elles ne présentent pas au début l'ulcéro nécrose bucco pharyngée, avec tous ses caractères classiques, voient l'évolution des lésions pharyngées se faire presque toujours dans ce sens.

Le diagnostic clinique, facile dans les cas typiques, sera délicat dans les cryptoleucémies (ou leucoses) la ponction sternale étant indispensable pour affirmer la maladie. En effet multiples sont les cas dans lesquels on a admis une transformation d'agranulocytose en leucémie ou inversement, avant l'usage de la ponction sternale et qui doivent, pour la plupart, être révisés.

6° Les angines à monocytes, peuvent, dans certains cas, revêtir le caractère ulcéro nécrotique. Le diagnostic, la aussi, sera basé essentiellement sur l'examen sanguin.

7° Les formes ulcéro nécrotiques de l'angine de Vincent, formes rares de ce syndrome, seraient à rattacher pour de nombreux auteurs, à d'autres maladies. Car le syndrome de Vincent typique est simplement ulcéreux.

8° Les angines ulcéro nécrotiques de la scarlatine, formes rares de la maladie, seront caractérisées par le streptocoque dans les frottis de gorge, le jetage nasal, l'évolution de la scarlatine, et seront à différencier des angines gangréneuses du syndrome.

9° L'angine ulcéro nécrotique au début a souvent les caractères de l'angine diphtérique et obligera à faire concurremment à l'examen de sang, un ensemencement et à pratiquer d'emblée l'injection de sérum en attendant les résultats.

10° Le noma lui-même très différent de la stomatite ulcéro nécrotique dans les cas typiques, présente de nombreux caractères communs avec la forme gangréneuse de l'ulcéro nécrose agranulocytaire, par exemple. Le diagnostic en sera fait par l'hématologie et la ponction sternale.

Vu, le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu, le Président de Thèse,
CLERC.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris.
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Cours clinique sur maladie du sang et des organes, hémopoïétiques, Masson, 1931.
- ACHARD-HOROWITZ. — Angine hypogranulocytaire, *Le Sang*, (8-1933).
- AMENILLE et BRAILLON. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 48, p. 1127-1131, 19-12-32.
- ARAUS et MAS. — Considérations sur Angine Agranulocytaire, *Rev. Assoc. Méd. Argent.*, 50, p. 315-319, avril 38.
- ANGERAZA et GUINSBOURG. — Aleucie, *Le Sang*, 1932, p. 798-800.
- AUBERTIN (Ch.). — Agranulocytose, *Journ. Méd. Paris*, 14-4-27.
- Agranulocytose. Problèmes actuels de patho médicale, Masson, 1931.
- Agranulocytose bismuthique, *Monde Médical*, 1-2-34.
- Agranulocytose médicament., *Soc. Méd. Paris*, 27-12-37.
- Diagn. clin. leucémie aiguë, *Journal Méd. Franç.*, 1922, p. 410.
- AUBERTIN (Ch.) et LÉVY (R.). — Syndrome agranulocytaire, *Archiv. Maladie de cœur*, 1928, p. 369, 436.
- L'agranulocytose, *La Médecine*, N° 6, mars 1928, p. 469.
- Sur un cas d'agranulocytose pure, *Bull. Soc. Hôp. Paris*, N° 9, 2-3-28, p. 456
- Sur un cas d'agra. pure. *Bull. Soc. Hôp.*, Paris, N° 9 2-3-28 p. 456.
- Un cas agr. après 914, *Archiv. Maladie de cœur*, 1928.
- Agranulocytose au cours du traitement anti-syphilitique. 28 cas, *Presse Méd.*, 6-8-30.
- AVIRAGNET (E.) et WEILL-HALLÉ. — Diphtérie, *Traité de Médecine*, Roger Vidal Teissière, t. II, 679-682 et 711-713).
- BACALOGU-LITAREZK. — Streptoc. et synd. agr. de Schultz, *Le Sang*, (6-1932), p. 341-358.
- BANTZ (R.). — Beitrag. zur frage der agra. *Munch. méd. Woch.*, 17. VII.24, p. 1200.
- BALDRIDGE (C.W. et NEEDEZS. — A.A. iodiopath. neutropénia., *Am. J.M. Sc.* 181, avril 13, p. 533, 548.
- BARBER. — Synd. app. agr. chez l'enfant. 4 cas. *Pharmco. Anal. of agranulo, Pédiatria*, mars 38, p. 392, 406.

- BECKMAN. — Pharmac. Anal. of agranulo, *Tr. Am. therap. Soc.* 1936, p. 36.41.
- BENESTAD. — Sur agr. et Traitement hépathique, *Nord Médical Tidzskrifty*, 1936, 12-1167.
- BENHAMOU. — Sur agranulocytose, *Ann. Méd.* février 30, t.27 p. 165-189.
- Aspects clin. angine amonocytes, *Gaz. Méd. France*, 1-12-33.
- BERCHMANN. — Zur Frage der Staphylo Kokkemepsis, *Zentral f. Bakt.* I-1927.
- BOHN (S.). — Ang. Ama. après ingestion de dinitrophénol, *Journak if American Médical. Assoc.* 28.VII.34.
- BOCK (H. E.). — Die Behandlung der agra. (blood transfusion intramuscular. inj. of. pentnu. case), *Fortschr. D. Therap.* 13. 537-553, octobre 1937.
- Pathogénie de le d'agr. type Schultz et d'autres états leucopénique, *Zeutrablatt fur innere Medizin.* t. 56. N° 13, 14, p. 282, 303, 321, 337.
- BOULTON. — Un cas d'angine agr., *Lancet*, 14-9-35, p. 610.
- BRISCOE. — Cas typique angine agr., *British Méd. Journ.*, 11-4-36 (I, p. 746-747).
- BROADER. — Un cas d'agr. à évol. mortelle, *Ugesk f. Maeger*, 1937, p. 1017.
- BRUGSCHLAUTSCH. — Trait de l'agr. par les nucléot. des pentoses, *Munchener Meidizinische Wochenschrift*, N° 26 du 30 juin 1933.
- BUCH. — *L'hématologie dans l'angine de Vincent.*
- BULMER (E.). — L'angine agr. son traitement par le pent. nucléotide, *Lancet*, 1933, I, p. 1119-1120.
- BURHYTEGATES. — A.A. guérie à la suite d'injection pentnu., *J.A.M.A.*, 100 (1932, 17-6-33.
- CAMBRELIN. — Manif. amygdaliennne de l'agr. et dans les infect. a mono nucléose role phys. (défense) et patho des amygdales *Bull. Méd. de Paris*, 52.141.144, 26 fév. 38.
- CAROLLI, MALLARMÉ. — Synd. hemm. avec agra dans un cas de diarrhée chron. traité par Arsenical penta., *Bull.Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 8.2.37, p. 129-134.
- CHALIER (J.), MARTIN (J.F.) et NAUSSAC (H.). — A.A. étude anatomique expérim. et pathog., *Le Sang*, 7-11-55, 1933.
- CARNOT. — Angine de Vincent, *Revue générale de clinique et thérapeutique*, 12-3-38 (p. 161-165).
- CASOLO. — Agr. de Schultz au syndrome agranulocytique, *Pensiero Méd.* 27-7-16, janvier 38.

- CASTLEDDEN, PETTER. — Ang. Agr. un cas mortel malgré trait. par pentnuclé., *Lancet*, I, 26-1-35, p. 205-206.
- CHALIER-MARTIN et NAUSSAC. — Sur l'agranulocytose, étude clinique et thérapeutique, *Le Sang*, 1932, N° 9, p. 952-999.
- CHABAUD-GINSBOURG (J.) et BRIAND. — Syndrome de Schultz aurique, *Revue de la Tuberculose*, 2 : 1081, 1084, novembre 1936.
- CHEVALLIER. — La maladie de Werner Schultz, *Le Sang*, 3-317-333, 1929.
- CHEVALLIER et BIZE. — Angine ulcéreuse avec association fuso-spirillaire, poly adénopathie et mononucléose sanguine, *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25.V.28.
- CHISHOLM. — Angine agr. étude d'articles récents avec une observation, cas mortel à la suite d'administration de pyramidon, *New Zealand Méd. Journal*, février 36, 35-10-14.
- CLERC. — Pathologie du globule blanc in *Traité Roger Widal*, Tessier, *Mal. du sang*, p. 226-466.
- COHEN-SCHELLINCK. — Leucémie lymphoïde ayant débuté par angine nécrotique avec agranulocytose, *Pathologie infantile*, décembre 1931.
- COMBY. — Angine agr. chez l'enfant, *Archiv. de Méd. des enf.*, t. 36, 108-116, février 33.
- CONN. — Angine nécrotique agr. à la suite de thérapie par bismuth, *Bueurest Médical*, septembre 37, p. 152-154.
- CONVROE. — Les médicaments comme facteur étiologique de l'angine agr., *Amér. Deuties*, mars 36, 3-17-32.
- CORELLI (F.). — Hémopathies arrénobenzoliques, *Hoematologica*, vol. 17, Fas. IV, p. 307.
- CORDIER STIBIO. — Cas mortel d'angine ulcéro nécrotique avec synd. agr., *Le Monde Médical*, 1-5-34.
- COTTLIEB (M.L.). — Agr. following sulfanilamide, *J. Sauth. Carol M.A.*, 34, décembre 38, p. 307-309.
- Obs. d'une ang. agr. prin. diagn. au troisième jour de la maladie, *Médical Record*, 16-12-36, N° 144 (540-542).
- CUMMING. — Angine agr. aiguë fulminante, *British Méd. Jour.*, 5-12-36, N° 3962.
- DAMESCEK (M.). — Rapp. de trois cas d'agr. traités par les dérivés de l'acide nucléo, *New. England. J. Méd.* 1933, t. 209, p. 1054-1061.
- DARLING-PARKER et JACKSON. — Les lésions de la moelle osseuse dans l'agr., *Amér. John of. Patho.* I, 12, janvier 36, p. 1.

- DAVIDSON SHAPIRO. — Neutropénie à la suite de dinitra. avec amélioration par le Pent nu et extrait leucocyt., *Journ. Amér Méd. Assoc.*, N° 103, p. 480-482, 18-8-34.
- DAVIESHECK et INGALL (M.). — Nuclépénie maligne, 9 cas, 2 guérisons. *Am. J.M. Soc.* 181, 502-521.
- DESCASTELLO. — Ueber leucopanie des Knochenlarkes, Bei chron. myélo Leukanie u. bei. sepsis, *Folia hématologica*, Bd. 13-1921.
- DEGLMANN. — Agr. guérie par transf. de sang d'un leucémique *Deutsche Méd. W.* 63 p. 1694-1696, 5-11-37.
- DENNIS (E.W.). — Expér. granulopenia bactériale toxins elaborated in vivo. action of leucocydin, *Pro. Soc. Biol. et Méd.*, 30 (386-388), décembre 32.
- DOWDS. — Angine agra suite d'inj. de bismuth. dans un cas de syphil., *British Méd. Journ.* 35-9-37, 2 p. 620-621.
- DUFOUT et LE BLAYE. — Homa agranulocytose, arsinothérapie, guérison, *Revue Médicale du Centre ouest*, janvier 1933, (p. 5-13).
- ERLICH. — Angine avec granulopénie, *Bull. Soc. Pédiatrie*, Paris 36, p. 349-351, mai 38.
- ERWIN. — Angine agranulocyt. avec septicémie, *Lancet*, t. 224, p. 1234, 10-6-33.
- FAIRLEY-SCOTT. — Cas mortel d'angine agr. traité par le nucléotide, K. 96, *Lancet*, 1933, II, p. 75-77.
- FELSENFELD. — Angine granulo cytopénique chez un enfant hérédo syphilitique, *Casopis Lekaru*, 1935, p. 474.
- FETTER et WHITBY. — Angine agr., *Lancet*, 1935, I, p. 205-206.
- FERREIRA. — Agranulocytose chez l'enfant, *Archiv. Méd. infant*, p. 688.
- FIESSINGER (U.) et BOUDIN. — N° 378, *Le Sang*, 1936, t. I.
- FITZ HUGH et CONVROE. — Angine agr. étude de 18 cas, dont 9 vérif., *Amér. Journ. Of Méd. Sciences*, y. 185, N° 4, avril 33, p. 552.
- FITZ HUGH (junior). — Etiologie et pathol. de l'angine agr. Etat actuel et hypoth., *Amér. Journ. Of Clin. And. Path.*, 7, p. 524-530, novembre 37.
- FORAN SHEAFF TRIMMER. — Angine agranulocytaire, *J.A.M.A.* 1933, 100, p. 1916-18.
- FRANK (E.) — Aleukia hémorragica, *Berliner Klin Woch*, 1925, p. 35-41.
- Observations de trois cas d'agr. avec 2 morts, *Arch. d Oto Laryng.*, mars 36, 23, p. 310-321.

- FRANCK-IRA. — Angine agr., in *Ann. d'otolaryng.*, N° 1, janvier 37.
- FREIDEMANN (U.). — Uber angina agranulacyt., *Zeitscg. f. Hals. Nasen. und. Ohrenh.*, 1925-26, t. 13, p. 473 et suiv.
- FROMAIGEAT. — Manifestation bucco pharyngées de l'agranulocytose, thèse, 35, Paris.
- GARDÈRE GIRARDM et DANEZ. — Sur un cas d'agr. compliqué d'endocardite, *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 19 mars 35.
- GEDDA (L.), CASASSA (P.M.). — Esperienze con il nucléotide pentoso K 96, *Eassegna internaz di clin e terap* 14, p. 805 903, septembre 30, 1933.
- GIROU. — Angine nécrotique au cours de la scarlatine, *Arch. de Méd. des Enf.*, XI, 1908, p. 756.
- GOLDMAN et HAOER. — Granulocyto complète aiguë mortelle causée par le dinitrophénol, *Amér. Journal of Méd. Associa.* t. 107, 26-12-36, p. 2115.
- GORDON (W.). — Neutropénia maligne étiologie et traitement, *J. Michigan Med. Soc.*, 34-7-31, 11-1-35.
- GRENET (H.). — La leucélie aiguë chez l'enfant, *Conférences cliniques de médecine infantile*, 2° ésie, (Vigot).
- GRENET (H.) et ISAAC (P. Georges). — Séance du 3 mars 1939, à la Société méd. des Hôp. de Paris.
- GRIFFITH. — Observation d'un cas mortel d'angine agr., *British Journ. of Méd. Sciences*, 31-10-36, 2 p. 865-866.
- GUÉRIN. — *Noma*, thèse, Paris, 1927.
- HALL. — Ang. Agr. par pent, *Lancet*, 5809, 29-XXI 34.
- HARE-CHILDRAY. — Angine agr. traité par le gluconote Ca, *Journal of The Amer. Méd. Assoc.*, 15-6-42. N° 26, p. 2277.
- HEDFELDT. — Trois cas de granulopenie dans le raitement thrysothérapique, *Nord. Méd. Tidzsh.*, 1936, t. II, p. 874.
- HICGUET (M.). — Angine agr. et leucémie. Diagnostic différent entre les deux affections, *Sté. de Laryng. des Hôp. de Paris*, du 15 janvier 34 in *Annales d'O.R.L.*, mai 34, p. 426-428.
- HOLTEN (C.). — Considération et expériences sur la valeur hyperallergique de l'agr. par amidopyrine, *Am. J. Of. Méd. Sciences*, 198, août 37, p. 229.
- HUBBARD (E.). — Scarlatine perforations of the pillars of the pouses, *Laryngoscope*, XII, 1903, p. 748.
- HUEBER (W.C.). — Agr. et complexes agranulocitiques, *Arch. Int. Méd.* t. 42, p. 893, 900, décembre 38.
- HUGONOT et CROSNIER. — A propos d'un cas de leucémie aiguë leucopénique, *Fac. Méd. Mllitaire française*, 14.5.36.

- IMMERMAN et IMMERMAN. — Intoxic. par dinitro phénol. avec thrombopénie granulocytopénie anémie et purpura, compliqué d'abcès du poumon, *Amér. Journ. Of. Méd. Sciences*, t. 106, N° 31, 28 mars 36.
- JACKSON (J.). — Angine agr. et Pentnucléotide, *Méd. Clin. North. America*, janvier 33, 16, p. 973, 983.
- Diagnostic différentiel de l'angine agranulocytaire, *Amér. Journ. of. Méd. Sciences*, 1934 (604-608).
- JULIEN. — *Le syndrome angine de Vincent*, thèse, Paris, 1934.
- Aleucie Hémorragique, *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12-11-1934.
- JULLIARD. — Agr. et leucémie à monocyt. au cours d'une angine nécrotique avec nécrose pulmonaire terminale, *Archiv. Maladie du cœur, vaisseaux, sang*, N° 5, mai 1935.
- Assoc agr. et monocyt., mort 1 cas, *Soc. de Méd. Milit. Franc. Bull. Mens. juillet* 37, p. 457-465.
- JOHNSTON. — Angine agranulocytaire, *California and West. Hanv.* 36, 44, p. 20, 45.
- Granulocytopenia following sulfanilamide, *Lancet*, 2, 1044, 1047, 5 novembre 38.
- KIZOULIS. — Un cas de leucémie aiguë avec angine ulcéroécrotique grave chez un enfant de 9 ans, *Archiv. de Méd. des Enfants*, avril 1934, p. 217-223.
- KRACKE. — Etiologie de la granulopénie, *Archiv. Maladie de cœur*, N° 5, mai 35.
- KRACKE (R). et PARKER (F.P.). — Etiologie de l'agr. en ce qui concerne les médicam. à noyaux benzeniq., *Journal of Laboratory and clinical médecine*, 1934, (p. 799-818).
- LAGUNA. — Changements pratiqués par le pentnucleotide dans la tableau hématique du nourrisson sain, *La Sang*, 1935, t. I, p. 530.
- LANGLOIS. — *Les angines nécritiques ou ulcéroperforantes de la scarlatine*, thèse, Paris, 1908.
- LE BLAYE. — Le sang dans les maladies fuso spirillaires, *Gazette des Hôpitaux*, 22 octobre 1938, p. 1353-1358.
- LE CHUITTON. — Cas de leucémie aiguë angine gangréneuse, *Archiv. Méd. et Pharmacie navale*, janvier-mars, 1939.
- LEMAITRE, REBATTUS et WORMS. — Deux cas de formes anormales d'angines agranulocytaires, *Presse Médicale*, N° 82, 14-10-33.
- LEMIERRE et LAPPORTE. — Angine agr. cas fatal au cours de therapie par l'amidopyrine, *Bull. Mém. Sic. Méd. Hôp. de Paris*, 54, p. 632, 633, 18-4-38.

- LEREBOULLET. — Angine nécrotique et perf. du voile du palais dans la scarlatine, *Progrès médical*, 1908, p. 61.
- LETTERER. — Les septicémies aleucocytaires, *Folia Hematolog.* t. 39, 1030, p. 437, 460.
- LIGNAC. — Rôle de la benzine pour le développement agr. aleucie. leucémie, *Nors. Méd. Tidsskrift*, 1937, 13-1289.
- LIMOGÉ. — *Syndrome agranulocytaire. Etude anatomique et histologique*, thèse, Paris, 33.
- LITAUER (M.). — *Purpuras aigus hémorrag. avec synd. agranul. dans trait. syphil.*, thèse, Paris, 32, t. 38, N° 84.
- LOEPER et LOEWE (Mme Lyon). — Staphylococcémie avec anémie leucopénie et hypogranulocytose, *Bull. Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 1, 17-1-38, p. 23, 27.
- LOWETT (Miss). — Agranulocytic angino, *J. Of. Am. Méd. Assoc.* 1924, vol. 83, p. 1498.
- LUNEAU TOUZE. — *Enf. maladie de W. Schultz*, thèse, Paris, 35, t. 56, N° 332.
- MADISON. — Etiologie de la granulocytopenia primitiva avec angine, *Journ. of the Amér. M. Assoc.*, N° 10, 10-2-34.
- MARCHAL (G.), MILLET (L.) SOULIÉ (P.) et GRUPPER (C.). — Deux cas d'aleucie hémorragique post radiothérapique, *Le Sang*, II, p. 766-778.
- MARCHAL (G.), MAUREL (G.) et PORGE (J.). — Syndrome agr. accompagné de nécrose du maxillaire sup. parintox. benzol. prof., *Le Sang*, 1937, II, p. 430, 436.
- MARI. — *Titre manifestation amygd. dans maladie élément blanc. sang.*, thèse, Marseille, 1934.
- MARIOTT. — Angine agr. et Pentnucléotide, *Lancet*, N° 5766, 3-3-34.
- MARBERG (C.M.) et WILES (H.O.). — Les extraits de moelle osseuse dans la granulocytopenie, *Am. Journ. of. Méd. Assoc.* t. 109, N° 24, 2-12-37, p. 1695.
- MARTINEZ VÉGA. — *Aleucie hémorragique. Conception de Frank. Conception actuelle*, thèse, Paris, 36, t. 57, N° 685.
- MASSIAS. — Angine agr. plus syndrome agranulo après thérapie dans syphil. crise rapide par vetramine A.B.C., *Le Sang*, 12. 363, 368, 1938.
- MATUSEVITCH SCHVERLISTH. — Angine agr. ou agranulocytose pure de Schultz, *Revue Assoc. Inédia. Argent.*, mars 38, p. 191, 193.

- MAUGENEST. — *Agr. et syndrome hyperleucocyt.*, thèse, Paris, 35, t. 59, N° 602.
- MELBYE (O.). — Deux cas d'agr. traités par le foie, *Nord. Méd. Tidsskrift*, 1937, 13, 549.
- MENGONI. — Agranulocyt. suraiguë, type Schultz, *Revue de Laryngo. O.R.*, juillet-août 35.
- MÉRY et HALLE. — Angine ulcéreuse et perf. dans la scarlatine, *Archiv. intern. de laryngologie*, XVII, 1904, p. 118.
- Perforat. du voile du palais dans la scarlatine, *Archiv. de Méd. des Enf.*, 705.
- MEYER (O.). — Pentnucléotide in treat. of agr., *M. Papers Christian Birthday*, vol. p. 600, 607, 1036.
- MEYER et ETHEL THEWLIS. — Essais infructueux pour produire de la granulocytopénie avec des toxines bactériennes, *Journ. Of. Clinic. invest.* New-York, 13, p. 437, 445, mai 1934.
- MIKULOWSKI. — Insuffisance myélogine dans l'agranulo de Schultz, terminée par une leucémie lymphatique chez un enfant de 4 ans, *Polska Gazette*, 10-9-33 in *Le Sang*, 8-1934, p. 732, 740.
- MILLER et NEVILLE, angine agr., *British Medical Journal*, 8-6-35 p. 1170.
- MOLTKE (O.). — Agranulocytose par amidopyrine et achylie, *L.F.I.*, 1934-96, p. 1160, 1162.
- MOUNIER KUHN (P.). — Le polynorphisme des syndromes agranulocytaires avec angine ulcère nécrotique, *Les Annales D'Oto-Laryngologie*, N° 4, avril 1935, p. 388, 394.
- HARKINS (H.N.). — Granulocytopénie amd. ang. agrà. mith. reconery. 8 cas et 4 guérisons, *ærchiv. Unt. Med.* 47, 408-420, mars 31.
- NEIDHARDT. — Sur la thérapeutique des angines agranulo, *Muncken Nied*, 24-4-31, 78, p. 711-712.
- NEMECK. — Amydopyrine endocardite et agranulocytose, *Le Sang*, 1937, p. 733.
- NETOUSEK. — Bratislava. Agr. traitement par sang leucémie neyeloid, *Le Sang*, 12-1038, p. 345, 347.
- NIROSE. — Leucémie myéloblastique+++ avec péri amygdalite et phelgmon cervical un cas, *Oto Rhino Laryngo.*, 11-246, mars 38.
- NUFFELDT. — Mononucléose infectieuse et agr., *Uger. Fur Lazger*, février 1934, p. 149.

- NORDENSON. — Etude intra vitale de la moelle osseuse et établissement du pronostic dans la granulocytopénie, *Nenska Lahartin*, 1936, 33-1145, *Le Sang*, 1937.11.514.
- OLSEN, ARVAD (H.). — Agr. chez le même malade dans des conditions différentes, *Ugeskrift. F. Laeger*, 1936, p. 1283 et suiv.
- OPPENHEIMER DENNIS. — Granulopenia in brucella infectio, *Practica oto-Rriho Laryngologica*, 310, 1938.
- PASTEUR VALLERY RADOT, DELAFONTAINE et MADOUHEAU. — Syndrome agr. au cours de cholecystite. Guérison, *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 7-2-38, p. 186-190.
- PAQUETTE. — Angine et stomatite à fuso-pirilles, *Union Médicale du Canada*, avril 1938, 1357-359.
- PATTE. — Affections du sang révélées par des accidents bucco pharyngés, examen systématique des angines, thèse, Paris, 1934.
- PEAN (Beyrouth). — Syndrome agranulo. au cours d'un état infectieux, *Le Sang*, 1938, t. 12, 0. 554-563.
- PERROT. — « Obs. de deux cas récents d'angine agrénulo chez des enfants », *New Orléans M. et S. Journal*, 881 p. 500, 505, février 1936.
- PELLEGRINI. — « Syndr. agra. chez malade atteint d'hépatite hypertrophique infectieuse et splénomégalie », *La reforma médica*, 13 octobre 1932.
- PHILIPP. — « Angine leucémique aiguë et gangréneuse », *Rev. de laryng. otorhinolog.*, 2 février 1922.
- PIERRET LE MARC HADOUR. — « AA syndrome avec anémie sévère rapidement réduite par de petites injections sous cutanées de sang cas probablement dû à une infection avec bacille d'Eberth », *Echo méd. du Nord*, 36, 565, 567, 26 novembre 1932.
- PLUM. — « Two cases of agranulocytosis Utreated bu parental administration of liver extract and pentnucléotide », *Ugesk. F. Laeger* 96 : 160, 164, 8 février 1934.
- PLUM, PREBEN. — « L'amidopyrine cause d'agranulocytose », *U.F.L.*, 1934.96, p. 916, 923.
- POINSO (R.) et BERNARD (R.). — « Les angines malignes de la scarlatine à propos de trois observations personnelles », *Pédiatrie*, février 1938, p. 25-31.
- POWER et MURPHY. — « Leucocytose à la suite d'injection d'extrait hépat. », *J. clin. invest.*, 33.1.12, p. 713, 722.

- RANDALL. — Publie *Un cas femme de 25 ans de granulopénie aiguë consécutive à l'emploi de barbiturate et d'amidopyrine* (Guérison).
- RATTEMBERG. — « A propos des angines gangréneuses nécrotiques », *Rev. de laryngologie et otologie*, mai 1933, n° 5, p. 676.
- RAVINA. — « A. thérapie par transfusion sang leucémique », *Presse médicale*, 45, 1760, 8 décembre 1937.
- RAYMOND. — « Ang agra et syndrome agranulocyt. », *Rev. serv. sant. Mil.*, novembre 1937, p. 641-655.
- RAYNAUD (R.), IMBERTC. DESHOUGUES. — « Factum familiaux const. dans pathogénie dy syndrome agranulo », *Le Sang*, 12, 327, 337, 1938.
- REZNIKOF (P.). — « Ang. agra nucléotide thérapie », *J. clin. Invest.*, 9, 381, 391, décembre 1930.
- REBATTU. — « Deux cas de formes anormales d'angine agranulocytaire », *In Ann. oto laryngologie*, n° 2 février 1934.
- REBATTU, GATTE, THEVENON. — « Ulcéronécrotic angine mith. hématologie syndrome de neutropénie et anémie aplastique », *Lyon médical*, 151, 9, 13, 1^{er} janvier 1933.
- REBATTU et MAMIER KUHN. — « Polymorphisme dy syndrome agranulo avec angine ulcéro nécrotique », *Ann. O.R.L., de Paris*, n° 4, avril 1935.
- REICH et REICH. — « Réaction homopoiétique ou rat. aux inj. de pentnucléotide et ses rapports avec le traitement de l'agra », *The Amer. Journ. of médical Sciences*, vol. 187, p. 71, janvier 1934, n° 1.
- REICH (C.) et REICH (F.). — « Etudes sur traitement agra » *J. of Laboratory and clinical med.*, t. 23, février 1937, p. 503.
- RIGA et LILISTEAM. — « Angine streptococcique agranulocytaire par le dinitra », *Spitalu*, juillet-août 1937, p. 313.
- ROCH NAVILLE. — « Ang. agra récidivante cas due à l'amidopyrine, valeur de la transfusion comme thérapeutique », *Bull. et Mém. soc. méd. des hôp.*, Paris, p. 988-993, 12 juillet 1937.
- ROCH et MAUSER. — « Lymptomatose aleucémique avec leucopénie extrême poussée leucémique », *Bull. et Mém. soc. méd. hôp. Paris*, n° 40, 1926, p. 1772.
- ROSENTHAL (N.) et KUGEL. — « Angine hypoleucocyttique forme rare de la leucopénie infectieuse », *LJ. Lab. clin. méd.*, 1934, t. 19, p. 344-349.
- RUBINATO. — « Sur la signification clinique et la valeur pronostique de l'angine agranulo dans les injections », *Il Policlino*, 7 janvier 1934.

- SABRAZES et SARIC. — « Angines lympho et monocytaire agranulocytose leucémie leucopénique », Masson, 1935.
- SANCTIS MONALDI. — « Un cas d'angine a mono et un cas d'angine hypogranulo, étude clinique comparat. et recherches expérimentales », *Reforma med.*, 49, 315, 322, 4 mars 1933.
- SCHATTENBERG. — « Conception actuelle de l'angine agranulocyt. », *New Orléans M. and. s. Journal*, 90 p. 78, 83, août 1937.
- SCHUR. — « Syndr. agra après traitement par vaccin typhoïdique », *Mediz. Klinik.*, 13 avril 1903. 4
- SCHWARTZ-HEISE. — « Observation d'angine agranulocyt. à la suite d'un cas de tuberculose », *Americal Revue of Tuber*, 34 p. 151, 155, juillet 1936.
- SEEMAN HERBERT. — 36 cas d'agra suite amidopyrine dont 7 cas hommes tout le reste femmes ; 2 femmes guérissent 59 ans et 62 ans.
- SHEAFT-TRIMMER. — « Ang. agra traitement par l'extrait de foie », *Journal of The amer med. assoc.*, 17 juin 1933, n° 9.
- SMITH. — « Un cas d'ang. agra traitée par pent. », *Lancet*, 1^{er} décembre 1934.
- « Participation du larynx dans l'angine agranulocyt. trois observations », *The laryngoscope*, avril 1934, n° 4 (n° 320-326).
- SMITH, RAMSON. — « Agra traitée par pent. », *Lancet*, 16 mars 1935, p. 607-609.
- SOMMER, HONDEVILLE. — *Agranul. infantile*, thèse, Paris, 1937.
- STEWART, TOCANTINS. — « Granulo penie », *Arch. mal. cœur vaisseaux sang*, mai 1935 ; *Hæmatologica Arch.*, 1933, vol. 13 13, fasc. 5, p. 375, 401.
- STORK. — « Angine agranulocyt. », *Texas State J. Medic.*, octobre 1936.
- STROE (A.), LAZARESCO, BACALOGLU et CONU (A.). — « A propos de 650 cas de scarlatine avec angine ulcéro nécrotique ou ulcéro gangréneuse dès le début de la maladie », *Off. intern. d'hyg. public.*, fasc. 9, n° 9, septembre 1937.
- TEISSIER et DUVOIR. — « Angine graves de la scarlatine », *Nouv-traité de Médecine*, Roger Vidal, Teissier, t. 2, p. 59.
- TAYLOR. — « Angine agranulo purpura et larung. tubercul. », *Lancet*, 10 juillet 1937, p. 73.
- « Complication tubercul. pulmonaire, guérison ».
- TILLICH (A.). — « La question de l'agranulocyt. après le pyramidon », *Klinische Wochens*, t. 15, n° 31, 1^{er} août 1936, p. 1101 1102.

- TORRIOLI. — « Agranuloc. type schultz et nucléopathie primitive », *Policlinico*, 40, mars 1933.
- TOURAINE. — « Agra étiologie générale », *Bull. Soc. française dermat. et syphil.*, 45, p. 323, 338.
- TOURAINE, DUREL. — « Ang. agra après l'emploi de sulfamide dans la gonorrhée, 1 cas », *Bull. Soc. française, dermat. et syphil.*, 44, p. 2072, 2077, décembre 1937.
- TOURAINE, BOUR. — « Parallélisme entre ang. agra et ang. gangréneuse arguments contre la chimiothérapie considérée comme cause d'angine », *Bull. Soc. française dermat. et syphil.*, 45, p. 88, 96, janvier 1938.
- UFFENORDE (H.). — « Agra extensive necrosis of digestive tract in agranulo », *Virchows Arch. F. path. anat.*, 287, 553, 565, 1932.
- URIOSTE (J.-P.), SCIUTO (J.-A.). — « Syndrome granulocitopenico (angina angranulocitica de Schults en el curso del tratamient arséno bismuto) », *Arch. Urug. de med. cir. Y especialidad*, 8, p. 414-419, mai 1936.
- URLICHT. — *Leucémies aiguës à début agrénulo*, Toulouse, 36, 37, 72.
- VON BAEYER. — « Agra médicamenteuse », *Klinische Wochenschr.*, t. 15, n° 52, 26 décembre 1926, 1914, 1917.
- VON NONSDORFF (B.). — « Hépatothérapie en cas de granulocytopénie », *Klin. Wochenschr.*, 28 juillet 1934 ; *In Presse méd.*, 23 janvier 1935.
- « Recherches sur la granulocytopénie », *Acta médica Scandinav.*, t. 91, n° 6, 23 avril 1937, p. 555, 611.
- WAGNER. — « (Schultz syndrome) avec abserv. portant sur 2 cas », *St. Michaels hôpital*, 4, p. 27, 34, juin 1930.
- WAHLBACH. — « Ang. agra en rapport avec d'autres réactions des leucocytoses dans l'organisme », *Paris médical*, 2 p. 193, 196, 11 septembre 1937.
- WEILL (Mlle). — « Anémies de la première enfance », *Congrès de pédiatrie*, octobre 1938.
- WEISSENBACH. — « Ang. agra cas », *Sem. hôp., Paris*, 504, 507, 15 novembre 1937.
- WEISS. — « Ueber die gegensutigen. Beziehungen. Zehischen Schultzshun. Symptomen Komplex », *Weiner Arch. f. und med.*, p. 304, 1927.
- WICHERT. — « Traitement de la réaction sanguine agranulocytaire par les nucléotides des pentoses », *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 14 juin 1935, p. 965.

- WILKINSON (J.-F.), ISRAELS. — « Pentnucléotide de treatment agranul. angina », *Lancet*, 2 p. 353, 355 of. 18, aug. 1934.
- « Traitement ang agra par le pentunucéléotide », *Presse méd.*, n° 1, 2 janvier 1935.
- WILSON. — « Angine agra », *Britisch journal of med. Sscienc.*, janvier 1936, p. 203.
- WOLTKE (Oto). — « Femme 77 ans agra par amidopyrine », *U.F.L.*, 1934, 95, p. 1160, 1162.
- WOLF F (E.). — « Ang. agra and myeloblastic leukémia réaction to same infections in brother and sister », *Folia hématolog.*, 44, p. 38, 47, avril 1931.
- YOUNG et MODEL. — « Agranu locytose et sulfamide », *Britisch Medical journal*, 17 juillet 1937.
- ZICHIS. — « Extraits granulo poiétique de moelle osseuse », *Journal of Lab. and Clinic méd.*, t. 22, décembre 1936, p. 231.

